Myasthenie - Myotonie - Myotonische Dystrophie
Histologische, Enzymhistochemische und Morphometrische Befunde an Muskelbiopsien

Dietmar Schultz

1979

Aus der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München
Direktor: Prof.Dr.E.Buchborn

MYASTHENIE - MYOTONIE - MYOTONISCHE DYSTROPHIE
HISTOLOGISCHE, ENZYMHISTOCHEMISCHE UND MORPHOMETRISCHE BEFUNDE AN MUSKELBIOPSIEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Dietmar Schultz
aus
Dresden

Jahr
1979

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: PD Dr.med.D.Pongratz
Mitberichterstatter: Prof.Dr.E.Buchborn
Dekan: Prof.Dr.W.Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 15.11.1979

UNIV. LEIDEN BIBL.

MEINER FAMILIE

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546803_0035

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

EINLEITUNG 5

LITERATURÜBERSICHT
Myasthenia gravis 7
Myotonia congenita 14
Dystrophia myotonica 16

ROBLEMSTELLUNG 19

MATERIAL UND METHODIK 20

ERGEBNISSE
Myasthenia gravis 24
Myotonia congenita 40
Dystrophia myotonica 46

DISKUSSION
Myasthenia gravis 59
Myotonia congenita 64
Dystrophia myotonica 66

ZUSAMMENFASSUNG 69

LITERATURVERZEICHNIS 71

Einleitung

Störungen im Bereich der neuromuskulären Übertragung, also im wesentlichen bei Myasthenia gravis pseudoparalytica, Myotonia congenita und Dystrophia myotonica, stellen im Normalfall keine Indikation zur Durchführung einer Muskelbiopsie dar. Die Diagnose wird bei diesen Erkrankungen in der Regel klinisch und neurophysiologisch gestellt.

Die morphologische Untersuchung des Skelettmuskels wird nur dann ergänzend herangezogen, wenn diese Befunde keine eindeutige diagnostische Zuordnung erlauben, was insbesondere in frühen Verlaufsstadien der genannten Erkrankungen vorkommen kann.

So ist es zum Beispiel keine Seltenheit, daß bei der Dystrophia myotonica zunächst die Myotonie deutlich im Vordergrund steht, ohne gleichzeitiges Vorhandensein auffälliger Atrophien, Paresen und der übrigen typischen klinischen Erscheinungen, die zum Vollbild der Krankheit gehören, so daß in der Differentialdiagnose auch eine eigentliche Myotonie zu erwägen ist. Dies ist besonders dann der Fall, wenn die Symptomatik nur diskret ausgeprägt ist und vom Patienten lange Zeit verdrängt, nicht als Krankheit gewertet oder tatsächlich nicht bemerkt wird. Becker (9, 10) berichtet sehr ausführlich über derartige Phänomene im Rahmen einer Arbeit über die Myotonien, wobei diese Erfahrung auf die beschriebenen Verläufe der Dystrophia myotonica durchaus übertragbar scheint. Die Verdrängungsmechanismen und die Adaptation des Patienten gerade an geringe myotone Beschwerden machen häufig eine Aussage über den tatsächlichen Beginn der Erkrankung unmöglich, wodurch in solchen Fällen Verlaufsbeobachtungen zusätzlich erschwert werden.

Auch die Abgrenzung der Myasthenie von einer Polymyositis gelingt nicht immer zweifelsfrei. Eine Reihe von Autoren (12, 63, 121) findet Myositis-ähnliche Symptome bei Myasthenia gravis, myasthene Symptome bei verschiedenen primären Myopathien und Myasthenie-ähnliche Symptome bei neurogenen Prozessen. Weitere Untersucher (68, 69) finden Kombinationen von Myasthenie und Polymyositis. Bonduelle und Bouyges (12) diskutieren bereits 1955 für beide

Krankheiten eine gemeinsame Ursache, welche sich in den Extremen entweder als Polymyositis oder als Myasthenie manifestiert. Hopf und Thorwirth (63) beschreiben Verläufe von vorher eindeutig als Myasthenie klassifizierbaren Erkrankungen mit sekundärem Hinzutreten einer Polymyositis und umgekehrt.
Die Muskelbiopsie kann niemals das Vorhandensein einer myasthenen oder myotonen Reaktion beweisen, sondern nur die Frage beantworten, ob eine strukturell faßbare Myopathie beziehungsweise Myositis vorliegt oder nicht.
Die Indikation zur Muskelbiopsie bleibt demnach bei den erwähnten Krankheitsbildern ausgewählten Fällen vorbehalten und ist somit stets eine fakultative.
Daraus erklärt sich auch der verhältnismäßig geringe Anteil der genannten Krankheiten an der Gesamtzahl der Muskelbiopsien des Muskelhistologischen Labors der Medizinischen Klinik Innenstadt, welche sich in den vergangenen 6 1/2 Jahren auf ca. 1300 belief.

LITERATURÜBERSICHT

Myasthenia gravis

Die Myasthenia gravis pseudoparalytica ist definiert als eine unter Belastung entstehende oder zunehmende Schwäche der quergestreiften Muskulatur unterschiedlicher Innervationsgebiete, die sich in Ruhe wieder zurückbildet.
Die Morbidität dieser chronischen Erkrankung beträgt ca. 0,05%o. Eine Manifestation der Erkrankung ist grundsätzlich in jedem Lebensalter möglich, zeigt jedoch bei Frauen einen Häufigkeitsgipfel zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr, bei Männern hingegen zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr, wobei Frauen etwa doppelt so häufig betroffen sind (89, 90, 117, 118).
Ein bestimmter Erbgang konnte bisher nicht nachgewiesen werden, es sind jedoch familiäre Häufungen beschrieben (118). Bundey (17) zieht für die vor dem 2. Lebensjahr beginnende Myasthenie einen autosomal rezessiven Erbgang in Betracht.
Bei weit mehr als der Hälfte der Patienten sind initial die äußeren Augenmuskeln von den Lähmungserscheinungen betroffen. J. A. Simpson (117, 118) findet diese Symptomatik in über 90% von 508 Fällen. Bei ca. 10% der Patienten bleibt sie auch im weiteren Verlauf auf die Augen beschränkt, so daß man hier von einer "okulären Myasthenie" sprechen kann. Häufiger jedoch zeigt die Krankheit die Tendenz, auf Nacken-, Schulter- und Beckenmuskulatur überzugehen. Die ebenfalls sehr häufige bulbäre Beteiligung führt zu zunehmend verwaschener Sprache und zu Schluckbeschwerden. Bei zusätzlicher Affektion der Atemmuskulatur kommt es zum typischen Verblassen der Stimme nach kurzer Sprechdauer und bei schweren Verläufen unter Umständen zur peripheren Atemlähmung.
Die Muskeleigenreflexe sind gewöhnlich vorhanden und bei wiederholter Auslösung in der Mehrzahl der Fälle erschöpfbar.

Hinsichtlich der Pathogenese der Myasthenie wurde zunächst eine ungenügende Menge von Acetylcholin in den präsynaptischen Vesikeln angenommen. Torda und Wolff (124) postulierten erstmals eine Störung der ACh-Synthese. Elmquist (34) konnte bei der intrazellulären Ableitung einzelner Endplattenpotentiale von Myastheniekranken eine deutliche Verminderung der Amplitude bei gleicher Frequenz nachweisen. Diese Ergebnisse wurden zunächst als präsynaptische Störung interpretiert, da die Empfindlichkeit der postsynaptischen Membran im myasthenen Muskel für ACh normal zu sein schien. Die Autoren Grob und Namba (55) fanden jedoch eine um den Faktor 5 erhöhte Reizschwelle für ACh bei Myasthenikern. Die excessive Spaltung von Neurotransmitter im Bereich des synaptischen Spalts ist wenig wahrscheinlich, da eine erhöhte Aktivität von Cholinesterase weder im Serum noch im Muskel von Myastheniepatienten nachgewiesen werden konnte (73). Einen wesentlichen Fortschritt in der Aufklärung des zugrundeliegenden Pathomechanismus erzielten Fambrough und Mitarb. (44) durch die Inkubation excidierter Muskelstreifen mit markiertem Alpha-Bungarotoxin, welches sich spezifisch an die ACh-Rezeptoren der postsynaptischen Membran bindet und somit den quantitativen Nachweis dieser Rezeptoren ermöglicht. Bei Myasthenikern ließ sich damit eine erhebliche Reduzierung der Rezeptoren von maximal 80% nachweisen. In Anlehnung an diese Ergebnisse wird nun eine Blockierung oder Schädigung der Rezeptoren an der postsynaptischen Membran angenommen. Antikörper gegen diese Rezeptoren ließen sich im Serum von Betroffenen nachweisen (7). Lindström (76) fand sie ebenfalls direkt an den Rezeptoren. Sie scheinen für die Myasthenie spezifisch zu sein, da sie bei anderen Erkrankungen des peripheren Nerven und der Skelettmuskulatur nicht nachweisbar sind.

Seit 1959 von Smithers (119) erstmals die Möglichkeit einer immunologischen Pathogenese der Myasthenie zur Diskussion gestellt wurde, konnte diese Theorie wiederholt bestätigt werden (52, 116, 117). Simpson sowie Natusk und Mitarb (87, 116) forderten 1960 aufgrund ihrer Untersuchungsergebnisse die Einordnung der Myasthenia gravis in den Formenkreis der Autoimmunerkrankungen.

Zwei Hypothesen, die durch klinische und tierexperimentelle

Befunde untermauert werden konnten, stehen heute im wesentlichen für eine Erklärung der pathogenetischen Phänomene zur Diskussion. Die erste geht von der Möglichkeit einer sogenannten Autoimmunthymitis aus, welche zur Bildung eines humoralen Faktors führt, der zunächst als Thymin, später als Thymopoetin bezeichnet wurde, und der an den ACh-Rezeptoren der postsynaptischen Membran einen mehr oder weniger ausgeprägten partiellen Block im Sinne einer kompetitiven Hemmung bewirkt (52). Bach und Mitarb. (7) konnten im menschlichen Serum einen hormonähnlichen Thymusfaktor isolieren, welcher in der Kindheit auffällig hohe Spiegel zeigt, mit zunehmendem Alter successiv abnimmt und der interessanterweise bereits 24 Stunden nach einer Thymektomie nicht mehr nachzuweisen ist. Ob dieser Faktor zu dem von Goldstein (52) tierexperimentell nachgewiesenen Thymopoetin Beziehung hat, ließ sich bisher nicht schlüssig klären.
Die zweite Hypothese nimmt eine direkte immunologische Reaktion gegen die ACh-Rezeptorproteine der Endplatten an (75). Hierbei sind sowohl humorale als auch zelluläre Immunmechanismen denkbar.

Die Diagnostik der Myasthenie basiert heute im wesentlichen auf elektrophysiologischen und pharmakologischen Tests. Jolly (70) fiel erstmals die Ähnlichkeit der Lähmungserscheinungen bei Myasthenie und bei Curare-Vergiftung auf. Die Assistenzärztin Mary Walker (127) wagte erstmals 1934 einen therapeutischen Versuch mit dem Antidot Physostigmin mit durchschlagendem Erfolg. Später wurde Proctigmin verwendet, welches weit weniger Nebenwirkungen zeigt. Die Erkenntnis dieses Prinzips einer Erhöhung des ACh-Gehaltes im synaptischen Spalt durch Gabe von Cholinesterasehemmern ließ den pathogenetischen Defekt bei der Myasthenie lange Zeit an der präsynaptischen Membran vermuten. Wenn auch heute - durch neuere Forschungsergebnisse untermauert (44) - der Membrandefekt mit hoher Wahrscheinlichkeit postsynaptisch zu lokalisieren ist, kommt doch den standardisierten pharmakologischen Tests (88, 125), die auf diesem Prinzip beruhen, entscheidende Bedeutung für die klinische Diagnose zu.
Deutlich breiteren Raum nehmen die Methoden der Elektrodiagnostik bei der Myasthenie ein, wobei hier nicht die übliche

elektromyographische Ableitung der spontanen und willkürlichen Aktivität gemeint ist, sondern in erster Linie die Stimulationselektromyographie, die 1941 von Harvey und Masland (57) eingeführt wurde. Die Methodik sei hier nur kurz skizziert: ein peripherer Nervenstrang wird repetitiv supramaximal mit Hilfe von bipolaren Hautelektroden gereizt und gleichzeitig die elektrische Antwortkurve des dazugehörigen Muskels abgeleitet. Nach Desmedt (28) liefert eine Reizdauer von 1 msec und einer Frequenz von 3/sec die besten Resultate, wobei in dieser Anordnung bereits 5 Impulse genügen. Bei der Auswertung bestimmt man den Abfall des 5. abgeleiteten Potentials im Verhältnis zum 1. Potential und spricht bereits bei einer Verminderung von über 10% von einem negativen Dekrement, welches als pathologisch zu werten ist. Bei Tensilongabe muß dieses Dekrement zumindest teilweise verschwinden. Eine weitere, allerdings recht aufwendige Methode ist die 1964 von Ekstedt (33) beschriebene Einzelfasermyographie, bei der die Potentiale zweier Muskelfasern, die zur gleichen motorischen Einheit gehören, abgeleitet werden. Man mißt nun den zeitlichen Abstand des auch beim normalen Muskel nicht völlig gleichzeitigen Auftretens dieser Potentialpaare, das sogenannte Jitter-Phänomen. Bei Ableitung aus dem myasthenen Muskel finden sich erhöhte Jitter-Werte (>50 µs) und auch Blockierungen. Nach der Studie von Schiller (111) ist eine Myasthenie bei normalen Jitter-Werten praktisch ausgeschlossen, erhöhte Werte sind jedoch nicht spezifisch für die Myasthenie. Seiner praktischen Erfahrung nach ließ sich aber mit Hilfe der Einzelfasermyographie die positive Diagnose Myasthenie immer stellen. Mumenthaler und Lütschg (84) äußern sich zu diesem Problem etwas zurückhaltender und meinen, daß auch bei Einsatz aller bisher üblichen elektromyographischen Methoden immerhin 10 - 20 % der Patienten mit Myasthenie nicht erfaßt werden.

Noch kurz vor der Jahrhundertwende galt die Myasthenie als Erkrankung ohne pathologisch-anatomisches Substrat. Im Jahre 1892 wurde erstmals bei einem myasthenen Patienten ein Thymustumor entdeckt (64). 1899 wurde in einem Sektionsprotokoll von Oppenheim ebenfalls ein solcher Befund erwähnt (56). Weigert (132)

fand 1901 bei der Autopsie eines Myasthenikers zusätzlich zu einem Thymom Veränderungen an der Muskulatur. Er beschreibt Infiltrationen des Perimysium externum und internum mit kleinen lymphoiden Zellen, welche denjenigen in der Thymusgeschwulst gleichen - Befunde, für welche Buzzard (19) den Namen "Lymphorrhagie" prägte. Aufgrund des regelhaften Auftretens dieser Befunde postulierte man einen kausalen Zusammenhang mit der Erkrankung. Statistisch gesehen war es wohl damals nicht möglich, diese Vermutung signifikant abzusichern, da bis etwa 1900 erst 100 Fälle von Myasthenie in der Weltliteratur beschrieben waren (110). Durch neuere Arbeiten ließ sich die recht häufige Kombination von Myasthenia gravis und Thymom bzw. Thymushyperplasie eindeutig nachweisen. Castleman, Norris und Mitarb. (22) fanden in inren Studien eine Thymomfrequenz bei Myasthenie von 15 - 28%. Deimer, Keminger, Krenn und Pateisky (27) konnten bei 82 Fällen in 8,5% Thymome feststellen. Ungleich häufiger als echte Thymome sind jedoch persistierende oder hyperplastische Thymusdrüsen. Diese finden Castleman und Norris (21, 22) bei 65% ihres Krankengutes.
Veränderungen der Muskulatur selbst im Sinne umschriebener Atrophien bemerkte erstmals 1893 Dreschfeld (30). Ossermann (89,90), der 1958 in seiner Studie alle bis dahin zu diesem Thema erschienenen Mitteilungen zusammengefaßt hat, gibt die Häufigkeit von Muskelatrophien mit ca. 6 - 10% der jeweiligen Gesamtkollektive an. Schimrigk und Samland (113) finden bei ihrer Untersuchung Werte um 7%, bemerken jedoch einschränkend, daß diese Zahlen vermutlich zu gering angesetzt sind, da mäßige oder funktionell weniger bedeutsame Atrophien leicht übersehen werden. Fenichel und Shy (45) interpretierten diese Atrophien aufgrund pathohistologischer Befunde erstmals als neurogen. Oosterhuis und Bethlem (93) und weitere Autoren schlossen sich dieser Deutung an. Engel und Mc. Farlin (36) fanden bei 63% ihrer Patienten eine eindeutige Denervationsatrophie und in 50% eine unspezifische Typ-II-Faseratrophie. Brooke und Engel (14) konnten anhand von histometrischen Untersuchungen in 8 von 32 Fällen eine Typ-II-Faseratrophie nachweisen, in 4 Fällen einen größeren

Atrophie-Faktor als bei Fasertyp I; 10 der Biopsien zeigten jedoch eine Typ-I-Faseratrophie. Bei 11 weiteren ergab sich keine signifikante Abweichung vom Normalwert, es waren aber bei einem Fall sogenannte "small angular fibers" beider Fasertypen anzutreffen.
Zum Zwecke der internationalen Vergleichsmöglichkeit schlug Russell (108) 1953 eine Klassifikation der bei der Myasthenie gefundenen muskelhistologischen Veränderungen vor und unterschied drei Typen:

Typ I:
Fokale Muskelfasernekrosen, hyaline und schollige Faserdegeneration mit Phagozytose im Bereich oft ausgedehnter Infiltrate, die teils lymphozytär, überwiegend aber aus polymorphkernigen Leukozyten oder Makrophagen bestehen.

Typ II:
Nach Schwellung zunächst einiger Muskelfasern folgt eine progressive Atrophie mit Verlust der Querstreifung, Schwellung und Vermehrung der Sarkolemmkerne, vereinzelt auch Zentralverlagerung. Danach folgen die eigentlichen Lymphorrhagien, in deren Zentrum oft Reste einer basophilen Faser zu erkennen sind. Lymphozyten drängen sich zwischen die anscheinend unversehrten Muskelfasern.

Typ III:
Einfache Atrophie einzelner oder Gruppen von Muskelfasern ohne degenerative Veränderungen und ohne entzündliche Infiltrate.

Sie zweifelt aber bereits selbst an der Spezifität dieser Befunde, da sie auch bei anderen, z.B. rheumatischen Erkrankungen oder endokrinen Myopathien gefunden werden. Simpson (117) diskutiert die Möglichkeit eines ähnlichen zugrundeliegenden Autoimmunmechanismus, der die gleichen Feingewebsveränderungen hervorruft. Nach den Erfahrungen Schimrigks (112) kommen diese Veränderungen mit Ausnahme von Typ III selten isoliert vor. In 20 Biopsien von Myasthenikern findet er nur 2 Fälle, die Veränderungen vom Typ I im Sinne Russells aufweisen. Deutliche Atrophien kann er bei 30% der Muskelbiopsien schon in den ersten beiden Verlaufsjahren feststellen. Zusammen mit anderen Autoren (21, 22, 27, 92) findet er eine auffällige Syntropie von Lymphorrhagien mit Thymusveränderungen, wobei diese Befunde mit langem Krankheits-

verlauf und damit sinkender Wahrscheinlichkeit gravierender Thymusalterationen seltener werden, während Faseratrophien vom Typ III im Sinne Russells zuzunehmen scheinen. Es darf nicht unerwähnt bleiben, daß beinahe die Hälfte der Muskelbiopsien von Myasthenikern bei konventioneller histologischer Untersuchung ein vom normalen nicht zu unterscheidendes Bild bieten.

Auch in anderen Strukturen waren nach der Einführung entsprechender Techniken pathologische Veränderungen nachweisbar. So fanden Adams, Denny-Brown und Pearson (1) besonders dünne Nervenendverzweigungen, die sie zunächst noch für eine Normvariante hielten. Coers und Woolf (23, 24, 135) fanden nach der von Coers eingeführten intravitalen Methylenblaufärbung ausgedehnte Nervenendverzweigungen und elongierte Endplatten. Wiesendanger und d'Allesandri konnten in einem bisher einmaligen Fall (133) eine Infiltration der Endplattenregion im Sinne einer Endplattenmyositis feststellen. Elektronenmikroskopische Untersuchungen der Endplattenregion (109,136) haben ebenfalls Anomalien in der Feinstruktur ergeben. Diese bestehen in Zonen verminderter Elektronendichte an der postsynaptischen Muskelzellmembran in den sekundären Falten sowie in degenerativen Veränderungen der Axonverzweigungen und des subsynaptischen Apparates. Veränderungen der Ultrastruktur haben jedoch in der praktisch-klinischen Diagnostik eine geringere Bedeutung, als im Hinblick auf die Klärung der Pathogenese.

Myotonia congenita

Die Myotonia congenita wurde erstmals im Jahre 1876 von Dr. Asmus Julius Thomsen (123), der selbst davon betroffen war, als autosomal-dominant vererbte Krankheit beschrieben. Nach dem heutigen Wissensstand sind auch rezessive Erbgänge sehr wahrscheinlich. Umfassende Studien Beckers (9, 10) konnten die Heterogenität im Vererbungsmodus dieses Leidens deutlich aufzeigen. So konnte er einen direkten Erbgang über zwei oder mehr Generationen nur in 27 von 142 Familien inklusive der Nachfahren Thomsens nachweisen. In 104 dieser Familien trat die Krankheit sporadisch oder nur bei Geschwistern auf. Bei den restlichen 11 Familien war die Information über die weitere Verwandtschaft ungenügend.

Bei der dominanten Form manifestiert sich das Leiden am häufigsten in der frühen Kindheit oder ist bereits congenital anzutreffen. Das Ausmaß der myotonen Behinderung ist meist weniger gravierend als bei der rezessiven Form und bleibt im weiteren Verlauf ziemlich konstant. Die rezessive Myotonie hingegen zeigt einen Manifestationsgipfel zwischen dem 4. und 12. Lebensjahr, prägt sich jedoch häufig bei männlichen Patienten erst nach dem 18. Lebensjahr aus. Die Beschwerden beginnen hierbei eher schleichend, meist in den Beinen, generalisieren später in zunehmendem Maße und sind häufig auch von Schwäche begleitet bei gleichzeitiger Muskelhypertrophie. Die meisten Patienten mit rezessiver Myotonie leiden stark unter der myotonen Beeinträchtigung, wogegen Patienten mit dominanter Myotonie sie eher als relativ harmlose Muskelanomalie betrachten.

Klinisches Hauptcharakteristikum ist die myotone Reaktion, die sich nach aktiver, aber auch durch elektrische Reizung oder durch Beklopfen ausgelöster Kontraktion in einer verzögerten Erschlaffung ausdrückt. Dieses Symptom wird durch Kälteeinfluß, Hunger, durch excessive Ausübung der gleichen Bewegung und emotionale Belastung meist verstärkt. Plötzliche Bewegungen können eine sogenannte Intensionsmyotonie auslösen und Stürze verursachen. Der therapeutische Erfolg von Chinin ist erwähnenswert,

wobei die dominanten Formen der Myotonie besser als die rezessiven anzusprechen scheinen. Die Muskulatur der Patienten ist athlethenhaft ausgebildet, obwohl auch Atrophien besonders der Unterarme, der kleinen Handmuskeln und der Mm. sternocleidomastoidei beschrieben sind (2). Anatomisch-histologisch sind auch hier die Veränderungen seit langem relativ vollständig bekannt. So betonen frühere Untersucher (1, 37, 134) als auffälligstes Merkmal die gleichmäßige Faserhypertrophie, wobei auch einzelne atrophische Fasern vorhanden sein können. Die Kerne können in wechselndem Ausmaß vermehrt sein und ins Faserinnere wandern. Babes und Marinesco (6) erwähnen bereits 1891 eine Hypertrophie der motorischen Endplatten, die Coers (24) bei einzelnen Fasern durch Anwendung noch subtilerer Technik bestätigt. Eine Vermehrung des endomysialen Binde- und Fettgewebes konnte bisher nicht festgestellt werden. Die histologischen Veränderungen wurden von einigen Autoren (31, 37) als Sekundärerscheinungen der Myotonie gedeutet. Die Histochemie zeigt, daß beide Fasertypen gleichermaßen an der Hypertrophie beteiligt sind. In neueren Arbeiten konnten Typ-IIb-Fasern nachgewiesen werden, die von vorhergehenden Untersuchern nicht gefunden wurden (58,99) und deren Fehlen als typisch für die Myotonia congenita galt.

In der Ultrastruktur fand man fokale Vergrößerung und Schwellung von Mitochondrien und Bruch der Myofibrillen, auch bei nicht affizierten Verwandten betroffener Patienten (48). Seit man jedoch diese Befunde bei gesunden Freiwilligen in ähnlicher Häufigkeit angetroffen hat (49), zweifelt man an ihrer pathologischen Bedeutung. Interessanterweise finden sich am Sarkolemm, am sarkoplasmatischen Reticulum und dem transversalen tubulären System keine ultrastrukturell nachweisbaren Veränderungen, obwohl hier der Defekt wahrscheinlich auf biochemischer Ebene angenommen werden muß.

Der EMG-Befund ist hinsichtlich der typischen myotonen Salven nicht selten identisch mit demjenigen bei Dystrophia myotonica. Dies trifft insbesondere dann zu, wenn bei letztgenanntem Krankheitsbild in Frühfällen eindeutige elektrophysiologische Zeichen der Myopathie noch fehlen.

Dystrophia myotonica

Die Dystrophia myotonica ist eine autosomal-dominant vererbte Myopathie, die bei männlichen Heterozygoten 100 % , bei weiblichen 60 % Penetranz zeigt. Sie ist nach der Dystrophia musculorum progressiva Typ Duchenne die zweithäufigste Muskelerkrankung überhaupt. Ihr Manifestationsgipfel liegt zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr. In manchen Fällen tritt sie früher auf, in seltenen Fällen bereits congenital (1, 83).
Ihre namengebenden Hauptsymptome sind die Myotonie und die Dystrophie mit der daraus resultierenden Muskelschwäche. Aber bereits den Erstbeschreibern (26, 120) fiel eine häufige Kombination mit anderen Organstörungen auf. Heute gilt die myotonische Dystrophie als "Multisystemerkrankung" (105), bei welcher neben der quergestreiften auch die glatte Muskulatur, verschiedene endokrine und viscerale Organe, das Skelettsystem, das ZNS, das Innenohr und die Augen vom Krankheitsprozeß mitbetroffen sind. Greenfield (53) war der erste, der das häufige Auftreten einer Katarakt bei myotonischer Dystrophie bemerkte. Diese Beobachtung konnte von späteren Untersuchern wiederholt bestätigt werden (50). Walton (130) gibt die Häufigkeit der Cataracta myotonica mit über 90 % an und vermißt nur bei wenigen Patienten eine senile oder präsenile Katarakt.
Interessanterweise ist bei einigen Familien zunächst nur eine gewisse Häufung von Katarakten beschrieben, in den Folgegenerationen jedoch die Entwicklung einer kompletten Dystrophia myotonica (1). Auch die Zunahme der Symptomausprägung in absteigender Reihe und die Vorverlegung des Manifestationsalters sind als Ausdruck einer hereditären Progredienz bekannt (130).
Im klinischen Erscheinungsbild zeigt sich eine erhebliche Variationsbreite im Hinblick auf Symptomatik und Verlauf. Sehr früh ist die Gesichtsmuskulatur wie Mm. orbicularis oculi und oris, M. temporalis, Mm. sternocleidomastoidei und die Schluckmuskulatur von der Atrophie betroffen, was dem Patienten die typische sogenannte "Facies myopathica" verleiht. An den Extremitäten treten Atrophien überwiegend distal auf, proximale

Muskeln werden erst in relativ späten Verlaufsstadien erfaßt (2). In analoger Weise ist die Muskulatur mehr oder weniger stark von der Myotonie betroffen mit konsekutiver Greif- bzw. Gehbehinderung. In seltenen Fällen (130) ist die Myotonie generalisiert. Sie geht den Atrophien, die gewöhnlich erst im 3. Lebensjahrzehnt deutlich werden, häufig um 2 - 3 Jahre voraus (1). Zwischen Myotonie und Atrophie besteht kein regelhafter Zusammenhang (1,2,31).

Die klassischen histopathologischen Veränderungen wie Abrundung der normalerweise polygonal konfigurierten Fasern mit vermehrten Kalibervariationen, Kernschwellung mit Prominenz der Nucleolen, beträchtliche Kernvermehrung, besonders der Binnenkerne, Faserdegenerationen und Zunahme des interstitiellen Bindegewebes, sind bereits zu Beginn des Jahrhunderts sehr exakt beschrieben worden (59, 81). Heidenhain (59) findet zusätzlich zu den beschriebenen Veränderungen Fibrillenbündel, die aus dem orthograden Verlauf ausgetreten sind und die Faser in schraubenförmigen Windungen umschlingen, die sogenannten "Ringbinden". Diese sind nicht spezifisch für die Dystrophia myotonica, sind jedoch hier besonders häufig zu beobachten (1, 2, 31). Weitere pathologische Veränderungen sind die sogenannten "sarkoplasmatischen Massen", Anhäufungen intermyofibrillärer Bestandteile, die sich meist am Faserrand befinden. Diese Sarkoplasmamassen findet man isoliert oder auch zusammen mit Ringbinden. Adams (1) bezeichnet die Ringbinden dann als solche vom Typ II im Gegensatz zum Typ I ohne sarkoplasmatische Massen.

Die Diagnostik der myotonischen Dystrophie stützt sich heute in erster Linie auf das klinische Bild, den elektromyographischen Nachweis der Myotonie und Myopathie, die Spaltlampenuntersuchung auf Katarakt und nicht zuletzt auf Familienanamnese und Untersuchung weiterer Familienmitglieder. In unklaren Fällen ist zusätzlich die Muskelbiopsie von Bedeutung. Späte Verlaufsstadien stellen allerdings keine Indikation zur Muskelbiopsie mehr dar und sind auch meist von vergleichbaren Stadien anderer Myopathien morphologisch nicht mehr zu unterscheiden.

Die Einführung enzymhistochemischer Techniken hat die Möglichkeit

eröffnet, das Faserverhalten selektiv und quantitativ zu bestimmen und dies ebenfalls diagnostisch zu verwerten (94). Bei der Dystrophia myotonica findet sich zu Beginn der Erkrankung eine Typ-I-Faseratrophie mit leichter, vermutlich kompensatorischer Typ-II-Faserhypertrophie. In späteren Stadien wird auch die Typ-II-Faser atrophisch (31, 37). Bisher herrscht noch keine eindeutige Klarheit darüber, ob diese Atrophien neurogenen oder myogenen Ursprungs sind. Drachman, Fambrough und Mitarb. (29) konnten an den Endplattenstrukturen keine Zunahme der ACh-Rezeptoren nachweisen, die sich bei Denervierungsprozessen zeigen würde. Pollock und Dyck konnten bei der elektronenoptischen Vermessung peripherer Nervenfasern keine morphologischen Abweichungen vom Normalbild feststellen (102). Aber es finden sich in der Literatur ebenso Hinweise, die ein neurogenes Geschehen vermuten lassen. So sind von einigen Autoren (20, 37, 77, 78, 79) "small angular fibers" und "target fibers" beschrieben, seltener gruppierte Atrophien und auch Untergang intramuskulär verlaufender Nervenfasern. Auch Denervierung mit anschließender Reinnervation wurde festgestellt (24). Aufgrund neuerer Untersuchungen postulieren einige Autoren (95, 96) die Unabhängigkeit der myopathischen von den neuropathischen Veränderungen. Diese These stützt sich hauptsächlich auf eindrucksvolle elektrophysiologische Befunde, die bei mild verlaufenden Fällen von myotonischer Dystrophie ohne sichtbare Atrophien neuropathische Erregungsmuster aufzeigen konnten und umgekehrt bei schweren Verläufen mit deutlichen Atrophien ausschließlich myopathische Veränderungen erbrachten.

Problemstellung

Auch wenn die Muskelbiopsie in der Diagnostik der Myasthenia gravis, der Myotonie und der myotonischen Dystrophie nur eine fakultative Indikation besitzt, soll vorliegende Arbeit dazu beitragen, deren diagnostische Wertigkeit durch:

I. Korrelation zwischen klinischem und morphologischem Befund sowie

II. ergänzende morphometrische Aufarbeitung der vorliegenden histochemischen Präparationen

zu verbessern. Dabei geht es bei den einzelnen Krankheitsbildern um folgende Fragestellungen:

A) Myasthenia gravis

Besteht eine Korrelation zwischen strukturellem und morphometrischem Befund und der Schwere bzw. Dauer der Erkrankung?

Gibt es Beziehungen zwischen dem Nachweis sogenannter Lymphorrhagien und dem Vorhandensein von Thymomen bzw. Thymushyperplasien?

Welche differentialdiagnostische Bedeutung kommt der Muskelbiopsie im Rahmen dieses Krankheitsbildes zu?

B) Myotonie

Besteht eine Korrelation zwischen strukturellem und morphometrischem Befund und klinischem Bild?

Welchen diagnostischen Stellenwert hat das weitgehende Fehlen der Typ-IIb-Fasern?

Welche differentialdiagnostische Bedeutung kommt der Muskelbiopsie insbesondere zur Abgrenzung früher Stadien der Dystrophia myotonica zu?

C) Dystrophia myotonica

Besteht eine Korrelation zwischen strukturellem und morphometrischem Befund und der Schwere bzw. Dauer der Erkrankung?

Welchen diagnostischen Stellenwert hat die Typ-I-Faseratrophie?

Welche differentialdiagnostische Bedeutung kommt der Muskelbiopsie vor allem in frühen Verlaufsstadien dieses Krankheitsbildes zu?

D) Liefert bei den untersuchten Erkrankungen der morphologisch und morphometrisch nachweisbare selektive oder bevorzugte Befall eines der beiden Hauptfasertypen Gesichtspunkte zur Pathogenese der Erkrankung sowie zur Topographie des Muskelbefalls?

Material und Methodik * ** *** ****

Vorliegende Arbeit befaßt sich mit der histologischen, histochemischen und morphometrischen Auswertung von Muskelbiopsien bei den Krankheitsbildern:

Myasthenia gravis	(n = 23)
Myotonia congenita	(n = 6)
Dystrophia myotonica	(n = 14).

Die Gewebsproben wurden nach der von Pongratz (103) beschriebenen Technik in Lokalanästhesie entnommen. Konventionsgemäß ist nach dieser Methode die Infiltration des Excisats mit dem Lokalanästhetikum besonders peinlich zu vermeiden ebenso wie dessen Beschädigung durch Pinzettendruck oder -zug. In der Regel wurden drei etwa 1/2 x 1 cm große Faserbündel aus dem Bauch eines Extremitätenmuskels entnommen. Eine Gewebsprobe wurde in gepuffertem Formalin, die zweite im Fixativ nach Heidenhain-Susa fixiert und anschließend nach der Methode von Hirsch und Boellaard (62), modifiziert von Erbslöh und Dietel (42), in Methacrylat eingebettet. Aus den so erhaltenen Blöcken wurden mit Hilfe des Rotationsmikrotoms exakt orthograd getroffene 5 µm dicke Längs- und Querschnitte angefertigt und folgende histologische Färbungen durchgeführt:

1. HE-Färbung
2. van Gieson-Elastika-Färbung
3. modifizierte Trichromfärbung nach Engel und Cunningham (35)
4. Versilberung nach Gömöri (51)
5. PAS-Reaktion nach Hotchkiss (65).

Von der dritten Gewebsprobe wurden nativ am Kryostaten 10 µm dicke Schnitte, ebenfalls exakt orthograd, angefertigt und folgende enzymhistochemische Reaktionen durchgeführt:

1. Myofibrilläre Adenosintriphosphatase-Reaktion (sog. Standard-ATP-ase-Reaktion) bei pH 9,4 nach der Methode von Padykula u. Herman (94) mit einer Inkubationszeit von 40 min. bei 37° C.
2. Succinatdehydrogenase-Reaktion (SDH) nach Nachlas u. Mitarb. (86)

mit Tetra-Nitro-BT als Indikator bei einer Inkubationszeit von 60 Min. bei 37°C.

3. NADH-Reduktase-Reaktion nach Nachlas und Mitarb.(86) mit Tetra-Nitro-BT als Indikator bei einer Inkubationszeit von 60 Min. bei 37°C.

Zur Kontrolle des histochemischen Bildes wurde zusätzlich eine van-Gieson-Färbung und HE-Färbung am Gefrierschnitt durchgeführt. Bei allen Biopsien, bei denen im Rahmen der sogenannten Standard-ATPase-Reaktion keine ausreichende Faserdifferenzierung gelang, wurde nach der Methode von Brooke (15) eine weitere Reaktion mit einer Vorinkubation bei pH 10,5 durchgeführt.
Zusätzlich zur histologischen Untersuchung wurden die Präparate einer histometrischen Analyse unterzogen. Hierbei wurden ausschließlich Biopsien von Patienten ausgewertet, deren Diagnose aufgrund kontinuierlicher, meist jahrelanger Verlaufsbeobachtung und Betreuung als gesichert galt. Weiterhin wurden nur solche Präparate berücksichtigt, bei denen ein exakt orthograder Querschnitt eines größeren zusammenhängenden Parenchymverbandes vorlag und bei welchen eine einwandfreie histochemische Differenzierung der Fasertypen gelungen war. Von der ATPase-Reaktion wurden geeignete Stellen in 100-facher Vergrößerung fotografiert. Danach wurde das Negativ in einer Weise auf dem Projektionsfeld des halbautomatischen, manuellen Bildanalysesystems ASM abgebildet, daß 2 cm exakt 100 µm des in jedem Film mitfotografierten Okularmikrometers entsprachen. Anschließend wurden von jedem Fasertyp nach Möglichkeit mindestens 100 Einzelfasern vermessen. Als wesentliche Kriterien wurden die mittlere Faserfläche sowie deren Standardabweichung, Variationskoeffizient und Standarderror ermittelt; zusätzlich der sogenannte Formfaktor, der die Einzelfaserfläche im Verhältnis zum jeweiligen Faserumfang beschreibt. Die grafische Darstellung der elektronisch aufsummierten Daten erfolgte nach einem Vorschlag von Erbslöh und Mitarb. (43) sowie Suchenwirth und Mitarb. (122) mit Hilfe eines Schnelldruckers sowohl als Summenprozent-Verteilungskurve im sogenannten Wahrscheinlichkeitsnetz als auch in Form des konventionellen Histogramms.

Weiterhin wurde mit Hilfe des Signifikanztests für den Mittelwert (101), in welchen sowohl Mittelwert ($\bar{X}$) und Standardabweichung (S) als auch Anzahl der Einzelmessungen (n) eingehen, ein sogenannter Vertrauensbereich für den Mittelwert erstellt:

$\bar{X} - 2{,}58 \times \frac{S}{\sqrt{n}}$ bis $\bar{X} + 2{,}58 \times \frac{S}{\sqrt{n}}$; der Vertrauensbereich für den Mittelwert liegt innerhalb dieser Schranken. Diese Methode erreicht naturgemäß nicht die Aussagekraft des Histogramms, liefert aber einen guten Überblick über die relativen Fasergrößenverhältnisse.

Die gewonnenen Meßergebnisse konnten nun mit denen eines bereits im Jahre 1976 im hiesigen Muskelhistologischen Labor untersuchten Normalkollektivs verglichen und interpretiert werden.

* Die Arbeit wurde mit Unterstützung der Friedrich-Baur-Stiftung, München und der Deutschen Forschungsgemeinschaft durchgeführt.

** Die elektronische Datenverarbeitung erfolgte in den Laboratorien für klin. Chemie und Endokrinologie (Leiter: Prof. Dr. P.C.Scriba) der Med. Klinik Innenstadt der Universität München.

*** Für Unterstützung bei der Lösung statistischer Probleme danke ich Herrn Dipl.Ing. Rainer Thiele.

**** Für die kooperative Überlassung von Krankenunterlagen eines Teils unserer Patienten danke ich der Neurologischen Klinik der TU München (Leiter: Prof.Dr. A.Struppler).

Vertrauensbereiche für die mittlere Muskelfaserfläche

	Fasertyp I	Fasertyp II
M. biceps brachii ♀ :		
	MW 3107,3	MW 3168,0
	SA 1029,8	SA 863,0
	VK 33,1	VK 27,2
	n 1024	n 1157
	n* 8	n* 8
	VB 3024,0 - 3189,9	VB 3102,5 - 3233,4
M. biceps brachii ♂:		
	MW 4016,3	MW 5134,0
	SA 844,0	SA 1389,0
	VK 21,0	VK 27,1
	n 814	n 1289
	n* 8	n* 8
	VB 3939,6 - 4092,3	VB 5034,0 - 5233,0
M. tibialis ant. ♀ :		
	MW 3399,7	MW 4655,5
	SA 710,0	SA 1268,3
	VK 20,8	VK 27,2
	n 1531	n 917
	n* 8	n* 8
	VB 3352,0 - 3445,8	VB 4546,9 - 4763,0
M. tibialis ant. ♂:		
	MW 3655,7	MW 5956,7
	SA 459,5	SA 898,0
	VK 12,5	VK 15,1
	n 1113	n 834
	n* 7	n* 7
	VB 3619,1 - 3690,0	VB 5875,7 - 6036,2

MW = Mittelwert
SA = Standardabweichung
VK = Variationskoeffizient
n = Anzahl vermessener Einzelfasern
n* = Anzahl gesunder Probanden
VB = Vertrauensbereich für den Mittelwert, der nach og. Methode gewonnen wurde.

E R G E B N I S S E

Myasthenia gravis

Es konnten 23 Muskelbiopsien von 15 weiblichen und 7 männlichen Patienten ausgewertet werden. Das Alter der Patienten bewegte sich zwischen 18 und 72 Jahren, die Verlaufsdauer bis zum Zeitpunkt der Muskelbiopsie zwischen 2 Monaten und 19 Jahren, wobei über die Hälfte der Patienten (n = 14) eine Krankheitsdauer von unter einem Jahr aufwies.
Zur besseren Übersicht und Einordnung der jeweiligen klinischen Symptomatik bietet sich das Schema nach Osserman (89, 90) und Perlo (100) an, die folgende Gruppierung vorschlagen:

I Reine oculäre Myasthenie mit guter Prognose, wenn innerhalb von zwei Jahren keine anderen Muskeln betroffen sind.

IIa Milde, generalisierte Myasthenie; langsamer Beginn, oft mit oculären Symptomen und schließlich Befall der bulbären und übrigen Muskulatur ohne Atemlähmung. Gutes Ansprechen auf medikamentöse Therapie; geringe Mortalität.

IIb Mäßig schwere Myasthenie, wie bei IIa, aber ausgeprägter; besonders deutliche Dysarthrie, Dysphagie und Kauschwierigkeiten, kein Befall der Atemmuskulatur. Wenig befriedigendes Ansprechen auf Medikation, Patient deutlich behindert; dennoch geringe Mortalität.

III Akute, sehr rasch progrediente Myasthenie; früher Befall der bulbären und der Atemmuskulatur; Progredienz innerhalb von sechs Monaten. Thymome bzw. Thymushyperplasien sind in dieser Gruppe am häufigsten. Schlechtes Ansprechen auf medikamentöse Therapie, häufig Krisen, hohe Mortalität.

IV Späte, schwere Myasthenie; die schweren Erscheinungen treten spätestens zwei Jahre nach den initialen Symptomen entsprechend der Gruppen I und II auf, dann rasche Progredienz, oft Thymome. Schlechtes Ansprechen auf Medikation und schlechte Prognose.

In Anlehnung an dieses Schema sind 8 unserer Patienten der Gruppe IIa, 5 der Gruppe IIb, 6 der Gruppe III und 3 der Gruppe IV zu-

zuordnen. Eine reine oculäre Myasthenie findet sich in unserem Untersuchungsgut nicht. Eine Thymushyperplasie bzw. -persistenz war bei 8 Patienten vorhanden, bei einer Patientin konnte ein Thymom vom überwiegend lymphozytären Typ pathologisch-anatomisch gesichert werden. Die relevanten diagnostischen Kriterien sind am Schluß dieses Kapitels S.27 in einer tabellarischen Übersicht zusammengefaßt.

Die histologische Untersuchung der Muskelbiopsien erbrachte folgende Befunde:

1. Strukturell unauffälliger, jedoch allgemein atrophischer Muskel mit gleichmäßig ausgeprägter relativer Typ-II-Faseratrophie (n = 11), z.B. Abb. 1c.
2. Strukturell unauffälliger Muskel mit fokal betonter Typ-II-Faseratrophie (n = 6), z.B. Abb. 1d.
   (Hier drängt sich der Vergleich mit den morphologischen Verhältnissen beim Eaton-Lambert-Syndrom auf, bei welchem die Fokalität der Typ-II-Faseratrophie noch deutlicher ausgeprägt ist, z.B. Abb. 2c, d, e.
3. Diskrete Hinweise auf eine Begleitmyopathie, in späteren Stadien unter Umständen deutlich myopathisches Bild (n = 4), z.B. Abb. 2a und b.
4. Völlig unauffälliger Muskel (n = 2), z.B. Abb. 1a.

Kombinationen der unter 1 und 3 beschriebenen Veränderungen sind zu beobachten. Nur in einem Präparat sind sogenannte small angular fibers nachweisbar, Abb. 1c. Hier ist am unteren linken Bildrand eventuell eine sogenannte small group Atrophie zu diskutieren. Sichere weitere Hinweise auf einen Denervierungsprozeß waren in unserem Kollektiv nicht zu finden.

Die Präparate von 6 der bereits erwähnten 9 Patienten mit den Thymusveränderungen zeigten eine leichte, perivascular betonte, interstitielle Myositis im Sinne sogenannter Lymphorrhagien (Abb. 1b) mit geringgradiger myopathischer Begleitreaktion. Bei den übrigen 3 Patienten dieser Gruppe sind auch nach sorgfältiger Aufarbeitung des Biopsiematerials in Stufentechnik keine Lymphorrhagien nachweisbar.

Bei der histometrischen Auswertung der Gewebsproben zeigt sich folgendes Faserverhalten:

Weibliche Patienten: (Tab. Ia, S.33)
Fasertyp I und II komplett unterhalb des Normbereichs bei relativer Typ-II-Faseratrophie (n = 5).
Fasertyp I etwa im Normbereich oder sogar darüber bei relativer Typ-II-Faseratrophie (n = 7).
Etwa normale Fasergrößenrelationen bei insgesamt mäßiger Atrophie bzw. leichter Hypertrophie beider Hauptfasertypen (n = 3).

Männliche Patienten: (Tab. Ib, S.34)
Fasertyp I und II komplett unterhalb des Normbereichs bei relativer Typ-II-Faseratrophie (n = 3).
Atrophie von Fasertyp I und II bei normaler Fasergrößenrelation (n = 3).
Hypertrophie beider Fasertypen mit normaler Fasergrößenrelation (n = 1).
Hypertrophie von Fasertyp I bei relativer Typ-II-Faseratrophie (n = 1).

Als Extrembeispiele einer Atrophie und einer deutlich myopathischen Entwicklung sind die Summenprozentverteilungskurven von den Patienten mit den Untersuchungsnummern 137/76 und 164/76 abgebildet. Bei denjenigen Präparaten, die bereits unter bloßer lichtmikroskopischer Betrachtung ein angedeutet myopathisches Bild zeigen, errechnet sich aus den gewonnenen Meßdaten (s.S.35) ein geringgradig erhöhter Variationskoeffizient beider Fasertypen, der im Extremfall bei 38 - 39 % liegt.

Tabellarische Übersicht der wichtigsten diagnostischen Kriterien

Unters.-Nr. Alter/Geschl. Krankh.-Dauer	Harvey-Masland-Test	Tensilon-Test	Antikörp. geg.Skel.-Muskulatur	Thymus-hyperpl. o.Thymom	Klinische Einteilung n.Ossermann
68/75 72 J.♀ 8 Mon.	+	+	+	-	II a
137/76 30 J.♀ 1 J.7 Mon.	+	+	+	-	II b
37/75 42 J.♀ 4 Mon.	+	+	+	+	III
77/76 24 J.♀ 1 J.5 Mon.	+	+	-	-	II a
145/78 26 J.♀ 4 Jahre	+	+	+	-	II a
62/74 68 J.♀ 10 Mon.	+	+	-	-	II b
45/75 72 J.♀ 3 Mon.	+	+	-	-	II a
45/74 20 J.♀ 8 Mon.	+	+	+	+	III
169/78 71 J.♀ 8 Wochen	+	+	+	-	II a
169/73 28 J.♀ 3 Mon.	+	+	-	-	II a

Tabellarische Übersicht der wichtigsten diagnostischen Kriterien

Unters.-Nr. Alter/Geschl. Krankh.-Dauer	Harvey-Masland-Test	Tensilon-Test	Antikörp. geg.Skel.-Muskulatur	Thymushyperpl. o.Thymom	Klinische Einteilung n.Ossermann
136/74 29 J.♀ 2 Mon.	+	+	-	+	III
33/78 61 J.♀ 7 Mon.	+	+	-	-	III
107/76 43 J.♀ 4 Jahre	+	+	+	+	IV
69/74 61 J.♀ 10 Mon.	+	+	+	-	II a
34/75 47 J.♀ 2 J.3 Mon.	+	+	+	+	IV

Tabellarische Übersicht der wichtigsten diagnostischen Kriterien

Unters.-Nr. Alter/Geschl. Krankh.-Dauer	Harvey-Masland-Test	Tensilon-Test	Antikörp. geg.Skel.-Muskulatur	Thymus-hyperpl. o.Thymom	Klinische Einteilung n.Ossermann
58/75 29 J.♂ 8 Mon.	+	+	-	-	II b
145/73 * 41 J.♂ 8 Jahre	+	+	+	+	II b
85/76 72 J.♂ 14 Mon.	+	+	-	-	III
131/73 * 59 J.♂ 16 Jahre	+	+	+	+	II b
43/73 * 22 J.♂ 10 Mon.	+	+	-	+	III
148/76 18 J.♂ 4 Mon.	-	+	-	-	II a
149/75 * 34 J.♂ 4 Mon.	+	+	-	+	IV
164/76 ** 63 J.♂ 19 Jahre	+	+	+	+	II b

* Bei diesen Patienten waren in der histologischen Präparation zusätzlich Lymphorrhagien nachweisbar.

** Zweitbiopsie des Patienten, dem ca. 3 Jahre zuvor die Untersuchungs-Nr. 131/73 zugeordnet war.

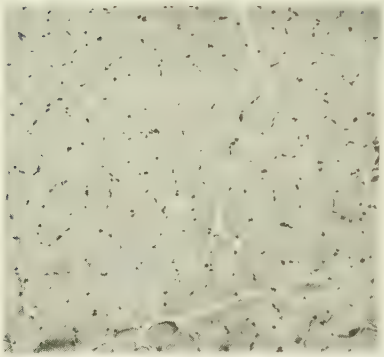


Abb.: 1a
Abgesehen von der Abrundungstendenz einiger größerer Fasern schmächtiger Muskel mit normaler Struktur.
HE 100x
M. biceps brachii

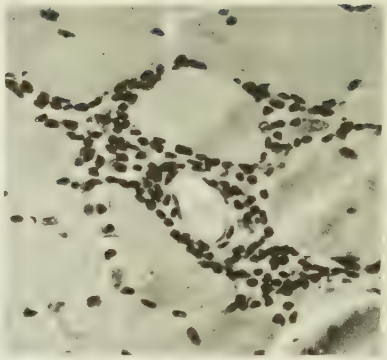


Abb.: 1b
Sog. Lymphorrhagie
HE 400
M. biceps brachii

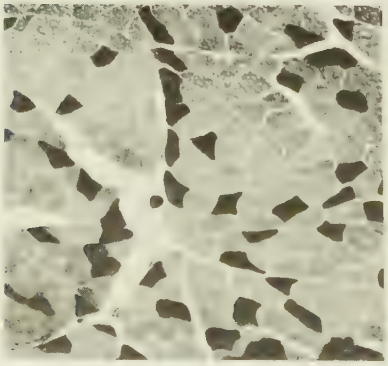


Abb.: 1c
Schmächtiger Muskel mit vorwiegender Atrophie der Typ-II-Fasern, hier generalisiert ausgeprägt.
(Typ-I-Fasern hell, Typ-II-Fasern dunkel)
ATP-ase-Reaktion 100x
M. biceps brachii

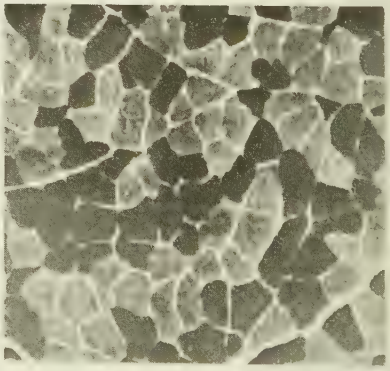


Abb.: 1d
Enzymhistochemisch normal imponierender Muskel mit partieller Atrophie der Typ-II-Fasern.
(Typ-I-Fasern hell, Typ-II-Fasern dunkel)
ATP-ase-Reaktion 100x
M. biceps brachii

Myasthenia gravis

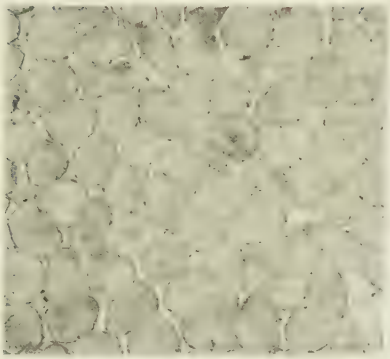


Abb.: 2a
Deutlich myopathisch veränderter Muskel.
HE 100x
M. biceps brachii

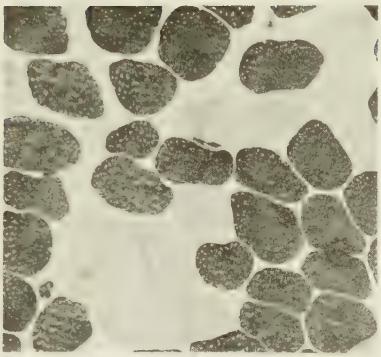
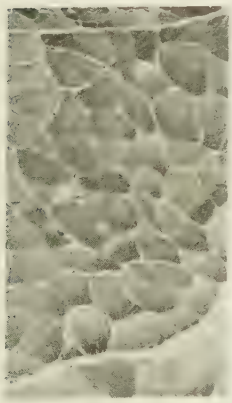


Abb.: 2b
Gleiches Präparat in der ATP-ase Reaktion. Kein Nachweis selektiv atrophischer Fasern.
(Typ-I-Fasern hell, Typ-II-Fasern dunkel)
ATP-ase Reaktion 100x
M. biceps brachii

Eaton-Lambert Syndrom

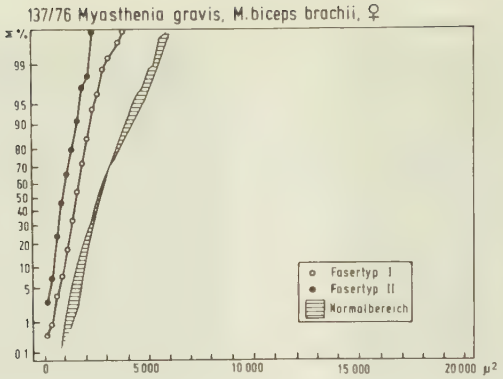


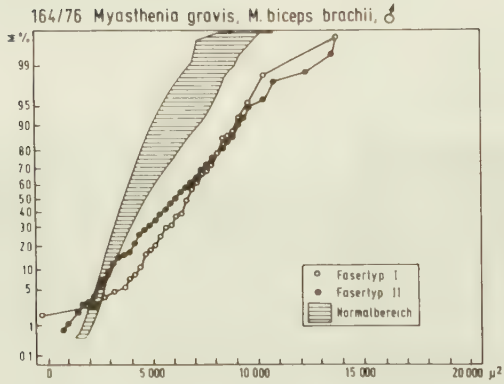
Trichrom 100x

ATP-ase Reaktion
100x

NADH-Reduktase
100x

Abb.: 2c d e
Im Vergleich zu den morphologischen Verhältnissen bei der Myasthenia gravis ist hier die Fokalität der Typ-II-Faseratrophie ausgeprägter.


137/76 Myasthenia gravis, M. biceps brachii, ♀
x %
99
95
90
80
70
60
50
40
30
20
10
5
1
0.1
0
5 000
10 000
15 000
20 000 µ²
Fasertyp I
Fasertyp II
Normalbereich


164/76 Myasthenia gravis, M. biceps brachii, ♂
x %
99
95
90
80
70
60
50
40
30
20
10
5
1
0.1
0
5 000
10 000
15 000
20 000 µ²
Fasertyp I
Fasertyp II
Normalbereich

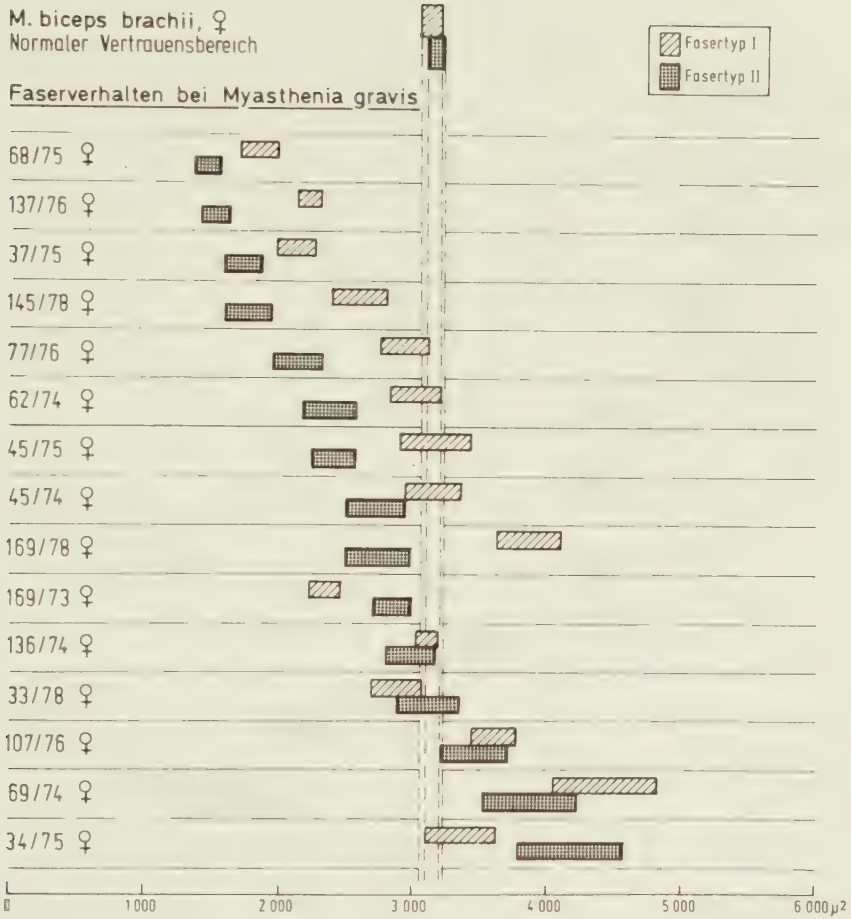

M. biceps brachii, ♀
Normaler Vertrauensbereich
Faserverhalten bei Myasthenia gravis
Fasertyp I
Fasertyp II
68/75 ♀
137/76 ♀
37/75 ♀
145/78 ♀
77/76 ♀
62/74 ♀
45/75 ♀
45/74 ♀
169/78 ♀
169/73 ♀
136/74 ♀
33/78 ♀
107/76 ♀
69/74 ♀
34/75 ♀
0
1 000
2 000
3 000
4 000
5 000
6 000 µ²

Tabelle Ia

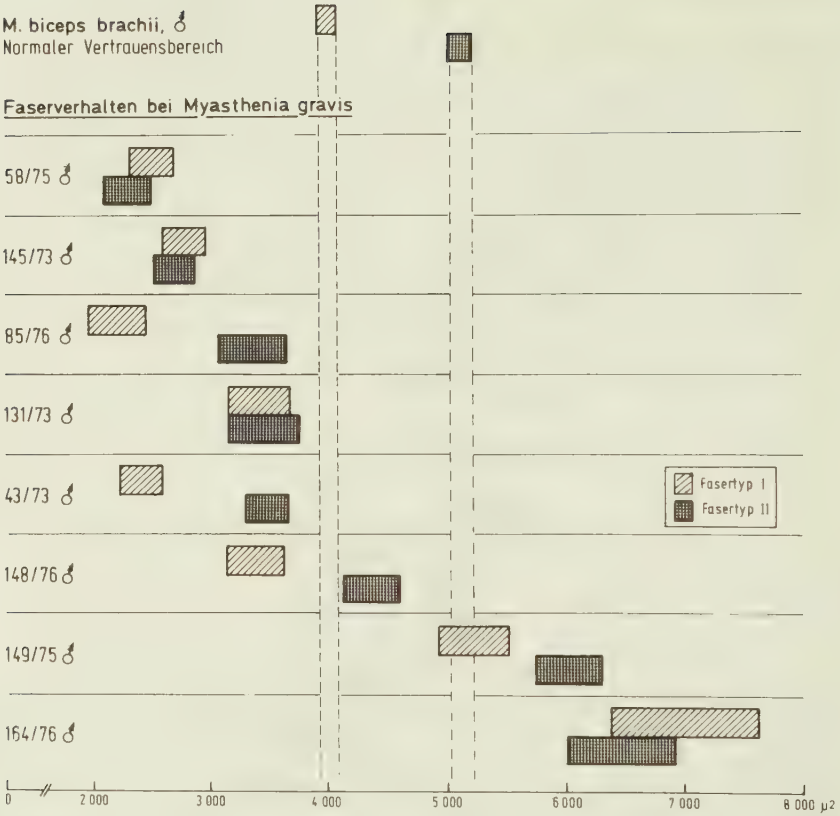

M. biceps brachii, ♂
Normaler Vertrauensbereich
Faserverhalten bei Myasthenia gravis
58/75 ♂
145/73 ♂
85/76 ♂
131/73 ♂
43/73 ♂
148/76 ♂
149/75 ♂
164/76 ♂
Fasertyp I
Fasertyp II
0
2 000
3 000
4 000
5 000
6 000
7 000
8 000 µ2

Tabelle Ib

Faserverhalten bei Myasthenia gravis

M. biceps brachii ♀ :	Fasertyp I	Fasertyp II
68/75	MW 1862,8	MW 1488,0
	SA 543,1	SA 484,4
	VK 29,1	VK 32,5
	n 102	n 158
	VB 1723,3 - 2000,7	VB 1388,6 - 1587,3
137/76	MW 2226,7	MW 1529,6
	SA 543,4	SA 458,7
	VK 23,9	VK 29,9
	n 241	n 117
	VB 2137,3 - 2314,8	VB 1419,8 - 1638,2
37/75	MW 2137,3	MW 1740,5
	SA 594,2	SA 623,0
	VK 27,8	VK 35,7
	n 106	n 110
	VB 1988,2 - 2285,9	VB 1586,7 - 1893,3
145/78	MW 2569,2	MW 1774,6
	SA 912,7	SA 1010,8
	VK 35,1	VK 56,9
	n 127	n 207
	VB 2360,2 - 2778,1	VB 1593,3 - 1955,9
77/76	MW 2926,4	MW 2122,1
	SA 804,0	SA 922,2
	VK 27,4	VK 43,4
	n 126	n 173
	VB 2741,2 - 3110,8	VB 1941,2 - 2302,9
62/74	MW 3012,9	MW 2360,9
	SA 739,6	SA 908,7
	VK 24,5	VK 38,4
	n 94	n 139
	VB 2815,4 - 3208,7	VB 2161,3 - 2558,7

Faserverhalten bei Myasthenia gravis

M. biceps brachii ♀ :	Fasertyp I	Fasertyp II
45/75	MW 3152,2	MW 2394,1
	SA 1072,8	SA 941,5
	VK 34,0	VK 39,3
	n 105	n 196
	VB 2882,1 - 3421,9	VB 2202,6 - 2567,4
45/74	MW 3138,9	MW 2721,1
	SA 927,1	SA 1056,5
	VK 29,5	VK 38,8
	n 132	n 139
	VB 2929,8 - 3346,2	VB 2489,9 - 2952,1
169/78	MW 3860,4	MW 2727,5
	SA 1211,6	SA 1064,3
	VK 31,3	VK 39,0
	n 163	n 126
	VB 3615,6 - 4105,1	VB 2482,8 - 2972,1
169/73	MW 2343,4	MW 2845,0
	SA 528,7	SA 570,2
	VK 22,5	VK 20,0
	n 137	n 102
	VB 2226,6 - 2459,4	VB 2699,4 - 2990,6
136/74	MW 3115,1	MW 2999,6
	SA 494,7	SA 857,9
	VK 15,8	VK 28,5
	n 212	n 133
	VB 3027,5 - 3202,5	VB 2807,3 - 3190,7
33/78	MW 2883,9	MW 3123,3
	SA 770,3	SA 885,1
	VK 26,7	VK 28,3
	n 105	n 89
	VB 2689,9 - 3077,8	VB 2881,2 - 3365,3

Faserverhalten bei Myasthenia gravis

M. biceps brachii ♀ :	Fasertyp I	Fasertyp II
107/76	MW 3594,1	MW 3453,4
	SA 706,0	SA 1020,8
	VK 19,6	VK 29,5
	n 104	n 103
	VB 3415,4 - 3772,6	VB 3193,7 - 3712,3
69/74	MW 4436,4	MW 3881,3
	SA 1557,0	SA 1199,1
	VK 35,0	VK 30,8
	n 106	n 74
	VB 4046,1 - 4825,9	VB 3521,4 - 4240,6
34/75	MW 3338,8	MW 4178,7
	SA 1276,9	SA 1652,5
	VK 38,2	VK 38,9
	n 164	n 114
	VB 3080,9 - 3595,1	VB 3779,3 - 4578,0

Faserverhalten bei Myasthenia gravis

M. biceps brachii ♂:	Fasertyp I	Fasertyp II
58/75	MW 2495,0	MW 2300,0
	SA 1002,7	SA 875,5
	VK 40,1	VK 37,9
	n 173	n 118
	VB 2298,5 - 2691,6	VB 2092,6 - 2507,3
145/73	MW 2793,6	MW 2703,1
	SA 826,2	SA 965,5
	VK 29,5	VK 35,7
	n 125	n 216
	VB 2602,4 - 2938,6	VB 2533,6 - 2872,4
85/76	MW 2203,4	MW 3372,9
	SA 776,7	SA 1316,8
	VK 35,2	VK 39,0
	n 61	n 133
	VB 1946,6 - 2459,3	VB 3077,5 - 3666,4
131/73	MW 3419,2	MW 3458,3
	SA 1101,8	SA 1357,5
	VK 32,2	VK 39,2
	n 123	n 138
	VB 3162,9 - 3675,1	VB 3160,0 - 3756,0
43/73	MW 2395,0	MW 3476,8
	SA 740,3	SA 1189,8
	VK 30,9	VK 34,2
	n 111	n 246
	VB 2212,8 - 2575,2	VB 3280,4 - 3671,6
148/76	MW 3358,9	MW 4348,3
	SA 855,5	SA 936,7
	VK 25,4	VK 21,5
	n 107	n 113
	VB 3144,8 - 3571,3	VB 4120,8 - 4575,2

Faserverhalten bei Myasthenia gravis

M. biceps brachii ♂:	Fasertyp I	Fasertyp II
149/75	MW 5234,5	MW 6036,4
	SA 1114,4	SA 1200,2
	VK 21,2	VK 19,8
	n 91	n 124
	VB 4932,7 - 5535,3	VB 5758,0 - 6314,0
164/76	MW 6993,2	MW 6482,0
	SA 2162,0	SA 2442,9
	VK 30,9	VK 37,6
	n 85	n 191
	VB 6388,0 - 7598,0	VB 6026,1 - 6937,9

Myotonie

Diese Gruppe besteht aus 6 männlichen Patienten im Alter von 17 bis 35 Jahren. Es wurden in 2 Fällen der M. biceps brachii und 4 mal der M. tibialis anterior biopsiert. Der individuelle Krankheitsverlauf erstreckt sich von ca. 6 Monaten bis zu ca. 5 Jahren, gerechnet vom ersten Auftreten der Symptomatik bis zum Zeitpunkt der Gewebsentnahme.

Die Familienanamnese dieser Patienten ist in den wesentlichen Punkten unergiebig, nur in einem Fall wird von wiederholten "Muskelkrampfzuständen" der Mutter eines Patienten berichtet, die während der Schwangerschaft aufgetreten, jedoch unmittelbar danach wieder verschwunden seien. Diese Zustände sollen auch im Verlauf der ersten Schwangerschaft schon mehrfach zu beobachten gewesen sein. Der 2 Jahre ältere Bruder des Patienten sowie der Vater sind jedoch nicht erkrankt.

Derartige Angaben sind allerdings nur als sehr diskrete Hinweise auf den Vererbungsmodus zu verwerten, keinesfalls jedoch typisch für eine Myotonia congenita Thomsen, so daß diese Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit der Gruppe der generalisierten rezessiven Myotonie nach Becker (10) zuzuordnen sind. Dafür spricht auch weiterhin ganz besonders der relativ späte Manifestationszeitpunkt.

Im klinischen Befund zeigen alle Patienten einen athletischen Habitus und die kennzeichnende Symptomatik der Myotonie.

Die Behinderung betrifft vorwiegend die distale Arm- und die proximale Beinmuskulatur und ist in zwei Fällen deutlich generalisiert ausgeprägt, was auch die Vorgeschichte mit gelegentlichen Stürzen nach schnellen Initialbewegungen belegt. Eine Perkussionsmyotonie ist bei drei Patienten an Extremitäten, Rumpf und Zunge anzutreffen, mit besonders starker Ausprägung im M. biceps brachii und im M. quadriceps femoris. Bei den anderen Patienten ist diese nicht sicher und gleichermaßen eindrucksvoll auslösbar. Bei einem der Patienten findet sich aber zusätzlich zu den bereits beschriebenen Behinderungen eine ausgesprochen verzögerte Öffnung der Augenlider nach kräftigem

Lidschluß (z.B. beim Nießen) mit einer Latenzzeit von ca. 20 Sekunden.
Die typischen myotonen, salvenartigen Entladungen konnten in allen Fällen im EMG festgehalten werden, zusätzlich fanden sich jedoch auch leichte myopathische EMG-Veränderungen in einigen Ableitungen, woraus schließlich die Indikation zur Muskelbiopsie resultierte. Diese sollte eine begleitenden myopathischen Prozess ausschließen oder bestätigen.
Im histologischen Bild zeigen alle Gewebsproben eine echte Muskelhypertrophie mit Vermehrung der Myofibrillen und Größenzunahme des Kernapparates (z.B. Abb. 3a), die sich von einer Muskelhypertrophie anderer Genese zunächst nicht unterscheidet. Die gesamte Faserstruktur ist hierbei weitgehend ungestört, auch die enzymhistochemische Differenzierung zeigt eine ausgesprochen normale Faserverteilung (z.B. Abb. 3b). Zwischen der deutlichen Überzahl hypertrophischer Fasern fallen vereinzelt auch kleinere Fasern auf, deren Entstehung man am ehesten trophisch bedingt annimmt.
Aus dem Kurvenverlauf des Histogramms (z.B. 63/75 und 132/77) und auch aus dem Quotienten der Faserflächenmittelwerte (II:I) gewinnt man bei den von uns untersuchten Biopsien den Eindruck, als sei im M. tibialis anterior die Typ-I-Faser, im M. biceps brachii die Typ-II-Faser relativ stärker von der Hypertrophie betroffen. (Gesamtübersicht über die jeweiligen Faserflächenmittelwerte siehe Tab. II, S.44) Die Typ-II-Faser zeigt neben der Hypertrophie eine partielle Atrophietendenz, die jedoch im Histogramm 5 Summenprozent nie übersteigt.
Die schnellen glycolytischen Typ-IIb-Fasern, deren Fehlen seit der Erstbeschreibung von Dubowitz und Brooke (31) als bestes differentialdiagnostisches Kriterium zu Muskelhypertrophien anderer Genese gilt, konnten wir bei keinem unserer Patienten nachweisen (z.B. Abb. 3b u. c).
Die Bindegewebsverhältnisse sind in allen Fällen mit 10 - 12 % der insgesamt vermessenen Fläche als regelrecht zu bezeichnen. Morphologische Hinweise auf eine Myopathie, die vom EMG-Befund her zur Dikussion stand, waren in keiner der Biopsien zu finden.

Abb.: 3a
Überwiegend hypertrophischer Muskel mit Abrundungstendenz der Fasern bei sonst regelrechter Struktur.
Trichrom 100x
M. tibialis anterior

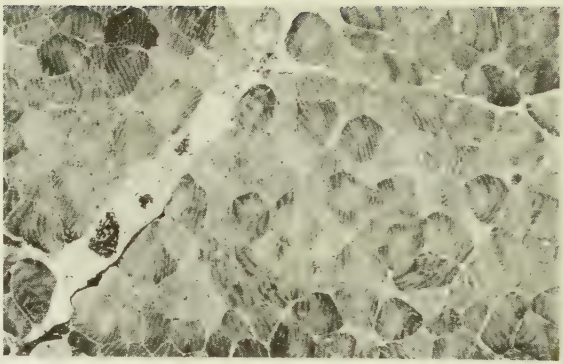


Abb.: 3b
Gleiches Präparat in der ATP-ase-Reaktion, pH 9,4 (Typ-I-Fasern hell, Typ-II-Fasern dunkel). Die Hypertrophie betrifft hier vorwiegend den Fasertyp-II.
ATP-ase-Reaktion 100x
M. tibialis anterior

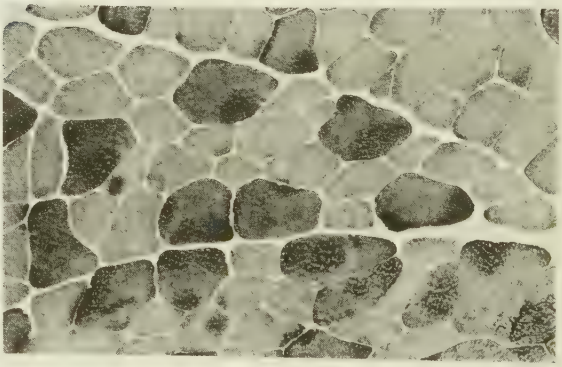
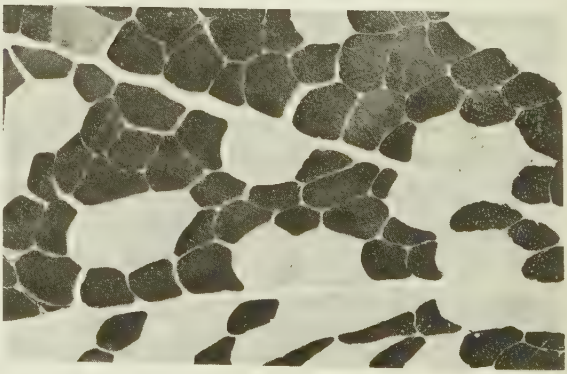
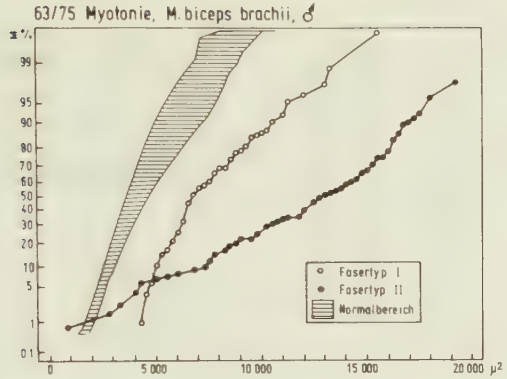
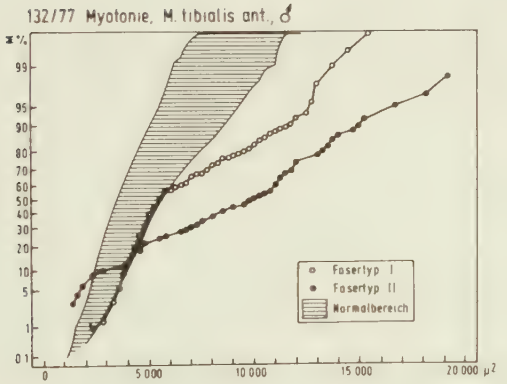


Abb.: 3c
Gleiches Präparat in der ATP-ase-Reaktion, pH 4,6
Bei dieser Reaktion sind alle vorher dunkel tingierten Fasern hell. Definitionsgemäß spricht dieser Befund für das Fehlen von Typ-IIb-Fasern.
ATP-ase-Reaktion 100x
M. tibialis anterior




63/75 Myotonie, M. biceps brachii, ♂
x %
99
95
90
80
70
60
50
40
30
20
10
5
1
0.1
0
5 000
10 000
15 000
20 000 µ²
Fasertyp I
Fasertyp II
Normalbereich


132/77 Myotonie, M. tibialis ant., ♂
x %
99
95
90
80
70
60
50
40
30
20
10
5
1
0.1
0
5 000
10 000
15 000
20 000 µ²
Fasertyp I
Fasertyp II
Normalbereich

Faserverhalten bei Myotonie

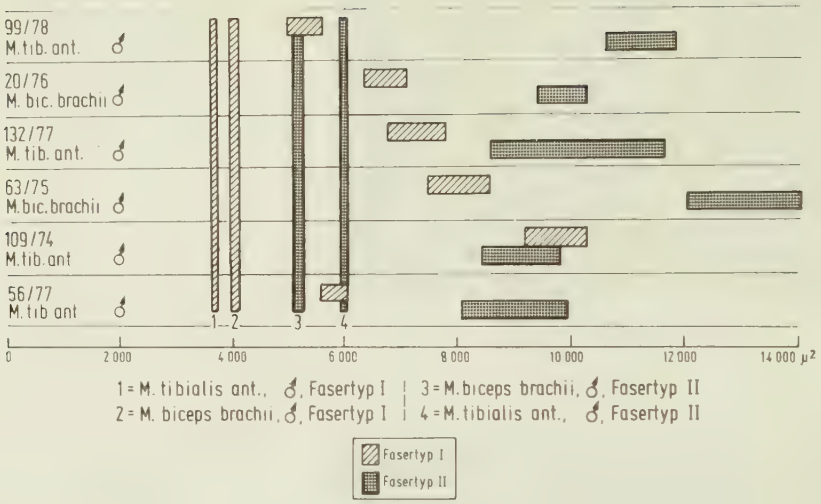


Tabelle II

Faserverhalten bei Myotonie

M. biceps brachii ♂:	Fasertyp I	Fasertyp II
20/76	MW 6755,8	MW 9855,4
	SA 1713,7	SA 1938,7
	VK 25,3	VK 19,6
	n 140	n 148
	VB 6382,1 - 7129,5	VB 9444,3 - 10266,6
63/75	MW 8018,5	MW 13013,2
	SA 2154,8	SA 4163,9
	VK 26,8	VK 31,9
	n 95	n 113
	VB 7448,1 - 8588,9	VB 12002,7 - 14023,7
M. tibialis ant. ♂:		
99/78	MW 5249,2	MW 11167,0
	SA 1820,2	SA 2331,8
	VK 34,6	VK 20,8
	n 210	n 99
	VB 4925,1 - 5573,3	VB 10562,4 - 11771,6
132/77	MW 7311,4	MW 10134,8
	SA 2895,1	SA 4735,5
	VK 39,5	VK 46,7
	n 205	n 64
	VB 6789,6 - 7833,0	VB 8607,6 - 11662,0
109/74	MW 9729,0	MW 9101,3
	SA 2215,3	SA 2786,3
	VK 22,7	VK 30,6
	n 116	n 110
	VB 9198,3 - 10259,7	VB 8415,9 - 9786,7
56/77	MW 5823,5	MW 9071,7
	SA 1348,4	SA 3375,5
	VK 23,2	VK 37,2
	n 194	n 92
	VB 5573,8 - 6073,1	VB 8163,7 - 9979,6

Dystrophia myotonica

Das relativ heterogene Kollektiv besteht aus 8 männlichen und 6 weiblichen Patienten in einer Altersverteilung von 14 bis 61 Jahren. Der Zeitraum des Kranheitsverlaufes von den ersten subjektiv bemerkten Symptomen bis zum Zeitpunkt der Muskelbiopsie erstreckt sich von ca. 1/2 Jahr bis zu 37 Jahren, wobei man erfahrungsgemäß eher jeweils längere Verlaufszeiten annehmen muß. In 7 Fällen war eine eindeutige familiäre Belastung nachweisbar. Bei den übrigen Patienten selbst und bei deren Verwandtschaft in aufsteigender Linie fanden sich gehäuft Katarakte. Bei über der Hälfte der Patienten (n = 9) steht nahezu ausschließlich die myotone Symptomatik im Vordergrund, zum Teil sehr ausgeprägt. Über muskuläre Schwäche im Rahmen persönlicher oder beruflicher Belange wird in dieser Gruppe nicht geklagt; eindeutige Befunde sind auch bei der klinischen Untersuchung nicht objektivierbar. Die übrigen Patienten (n = 5) zeigen praktisch keine Myotonie, sondern überwiegend Schwäche, vornehmlich im Fußheberbereich und in der Unterarmmuskulatur, aber auch generalisiert mit individuell graduellen Unterschieden. Die Myotonie ist in diesen Fällen bei subtiler Untersuchung meist nur in sehr diskreter Form als Aktions- und/oder Perkussionsmyotonie nachweisbar. Sie wird häufig verdrängt oder tatsächlich nicht bemerkt. Bei allen Patienten war der EMG-Befund mit Myopathiepattern und gleichzeitig salvenartigen myotonen Entladungen als typisch zu bezeichnen.
Die histologisch nachweisbaren Veränderungen der 5 Gewebsproben aus dem M. tibialis anterior zeigen bei unseren Patienten deutlich das Bild der kernreichen Myopathie (z.B. Abb. 7a und b) mit vermehrten Kalibervariationen, Ringbinden und sarkoplasmatischen Massen (z.B. Abb. 7c). Diese Veränderungen erlauben bereits durch die histologische Routinebefundung die Unterstützung der klinischen Diagnose. Hierbei ist anzumerken, daß es sich überwiegend um langjährige Krankheitsverläufe handelt (über 5 Jahre). Auch eine beginnende myopathische Entwicklung konnte mikrofotografisch festgehalten werden (z.B. Abb. 6a und b).

Histometrische Untersuchungen (z.B. 86/76 und 140/75) bestätigen in diesen Fällen im wesentlichen nur die Diagnose Myopathie durch die Quantifizierung der Kalibervariationen und des eventuell vermehrten Bindegewebsanteils, der im Extremfall auf 48 % ansteigt, sich jedoch überwiegend zwischen 8 und 20 % bewegt.

Bei den 9 Biopsien aus dem M. biceps brachii, die bis auf eine Ausnahme in frühen Verlaufsstadien der Erkrankung entnommen wurden, läßt sich allein durch das histologische Bild die klinische Verdachtsdiagnose nur in zwei Fällen stützen (z.B. Abb. 5a, b u. c). Im ersten Fall handelt es sich um eine 38-jährige Patientin, die bereits nach einjährigem Krankheitsverlauf eine sehr ausgeprägte, progrediente Schwäche im Bereich beider Arme und Beine entwickelte. Die Myotonie war sowohl als Aktions- als auch Perkussionsmyotonie nachweisbar, trat aber gegenüber der Schwäche eindeutig in den Hintergrund. Der histologische Befund war für die sonst im M. biceps brachii anzutreffenden Verhältnisse als extrem ausgeprägt und gleichermaßen selten zu bezeichnen, besonders im Hinblick auf den kurzen Krankheitsverlauf.

Die zweite Patientin war zum Zeitpunkt der Untersuchung ebenfalls 38 Jahre alt und hatte subjektiv bisher keine Beschwerden. Sie kam auf Veranlassung des Augenarztes, der bei ihr eine typische Katarakt festgestellt hatte und aufgrund der familiären Belastung von seiten des Vaters, der selbst mit 7 weiteren seiner 10 Geschwister an der Erkrankung litt. Im klinischen Befund zeigte sich lediglich eine leichte, distal betonte Atrophie der Unterarme mit einer geringfügigen Einschränkung der groben Kraft. Die damals sechsjährige Tochter der Patientin schien bereits wesentlich stärker als die Mutter betroffen gewesen zu sein.

Die übrigen 7 Gewebsproben aus dem M. biceps brachii sind weit vom Vollbild der zur Dystrophia myotonica passenden Histologie entfernt. Sie imponieren auf den ersten Blick eher normal (z.B. Abb. 4a u. b) und lassen bei intensiver Durchsicht allenfalls die Diagnose einer geringgradig ausgeprägten, unspezifischen Myopatie zu, welche durch gelegentlich nachweisbare minimale Kernvermehrung und -aktivierung sowie mäßige Faser-

abrundung mit Kalibervariationen zu belegen ist (ähnlich wie in Abb. 6a u. b, die jedoch M. tibialis anterior zeigen). Insbesondere sind Ringbinden und sarkoplasmatische Massen im Gegensatz zu Befunden bei distaler Muskulatur weit weniger häufig anzutreffen.

Bei der Histometrie zeigt sich jedoch gerade in diesen Fällen eine deutliche Muskelfaseratrophie, die besonders die Typ-I-Faser betrifft (z.B. Summenprozentverteilungskurven 65/74 und 84/74). Sie ist relativ gleichmäßig ausgeprägt und kann in frühen Verlaufsstadien bei normaler Routinebefundung übersehen werden (z.B. Abb. 4c und d). Eine Übersicht über die Verteilung der mittleren Faserflächen geben die Tabellen IIIa, b, c und d in Form eines Blockdiagramms.

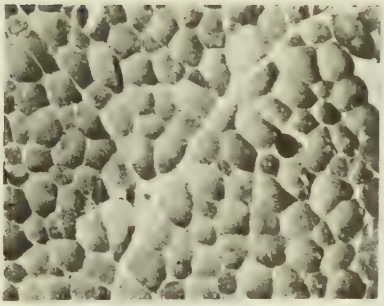


Abb.: 4a
Muskel mit normalem strukturellem Aufbau, vereinzelt fallen atrophische Fasern auf.
Trichrom 100x
M. biceps brachii

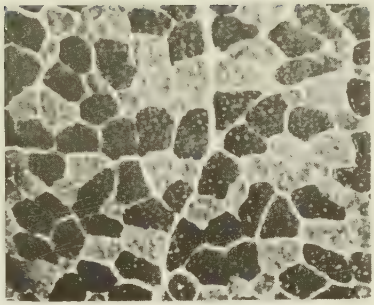


Abb.: 4b
Gleiches Präparat in der ATP-ase-Reaktion.
(Typ-I-Fasern hell, Typ-II-Fasern dunkel)
Die atrophischen Fasern entsprechen demnach Typ-I-Fasern.
ATP-ase-Reaktion 100x
M. biceps brachii

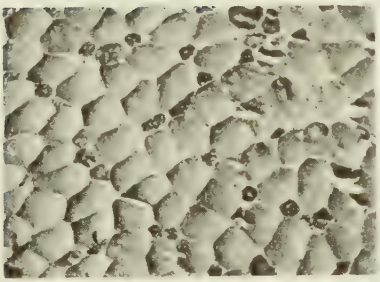


Abb.: 4c
Partielle Faseratrophie hier bereits wesentlich deutlicher als in den beiden vorhergehenden Präparaten, sonst keine strukturellen Besonderheiten.
Trichrom 100x
M. biceps brachii

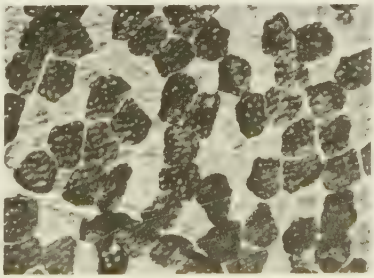
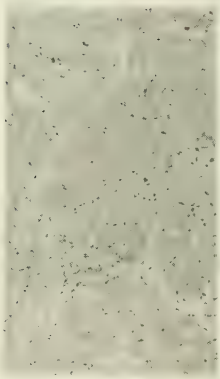
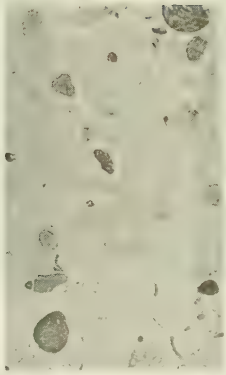


Abb.: 4d
Gleiches Präparat in der ATP-ase-Reaktion.
(Typ-I-Fasern hell, Typ-II-Fasern dunkel)
Auch hier erweisen sich die atrophischen Fasern als Typ-I-Fasern.
ATP-ase-Reaktion 100x
M. biceps brachii

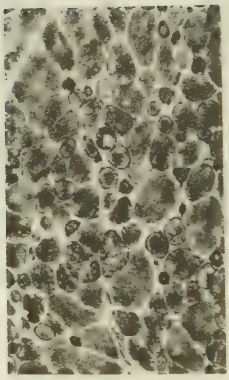
Dystrophia myotonica



HE 100x



ATP-ase Reaktion
100x



NADH-Reduktase
100x

Abb.: 5a b c
Für proximale Muskulatur ungewöhnlich schwere dystrophische Myopathie, entspricht dem morphologischen Vollbild der Erkrankung.
M. biceps brachii

Dystrophia myotonica

Abb.: 6a
Stadium der beginnenden Myopathie mit Zentralverlagerung und Vermehrung der Zellkerne sowie Zunahme der Kalibervariationen und des Bindegewebes.
HE 100x
M. tibialis anterior

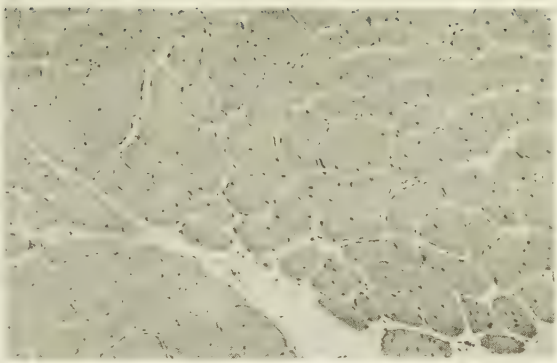


Abb.: 6b
Gleiches Präparat in der enzymhistochemischen ATP-ase-Reaktion.
(Typ-I-Fasern hell, Typ-II-Fasern dunkel)
Partielle Atrophie der Typ-I-Fasern; Fasertyp-II nur vereinzelt von der Atrophie betroffen.
ATP-ase-Reaktion 100x
M. tibialis anterior

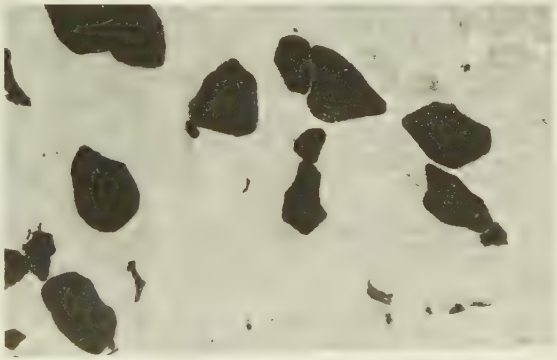


Abb.: 7a
Morphologisches Vollbild der Erkrankung mit zahlreichen zentralständigen Kernen, sog. sarkoplasmatischen Massen und erheblicher Vermehrung des Bindegewebes.
HE 100x
M. tibialis anterior

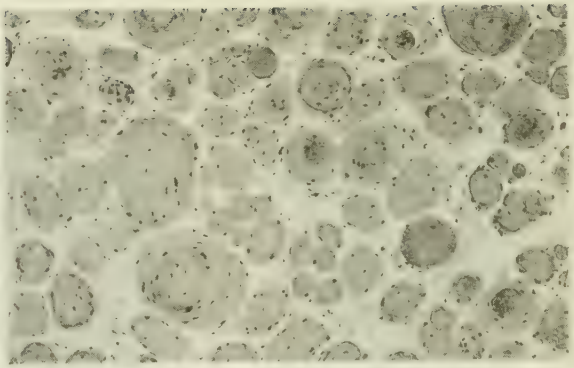


Abb.: 7b
Gleiches Präparat in der ATP-ase-Reaktion (Typ-I-Fasern hell, Typ-II-Fasern dunkell) Beide Fasertypen scheinen von der Atrophie bzw. der kompensatorischen Hypertrophietendenz betroffen
ATP-ase-Reaktion 100x
M. tibialis anterior

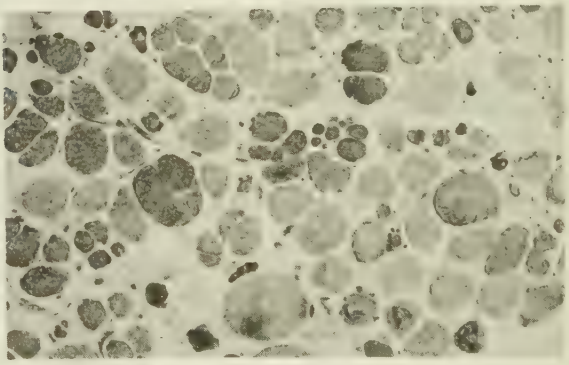
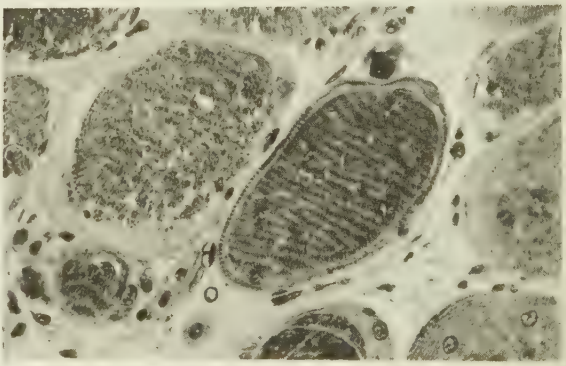
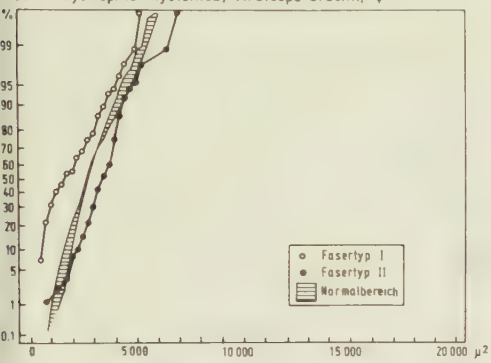


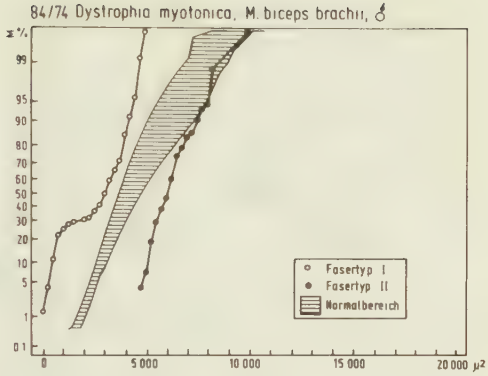
Abb.: 7c
Typische sarkoplasmatische Masse, daneben eine sog. Ringbinde
HE 400x
M. tibialis anterior



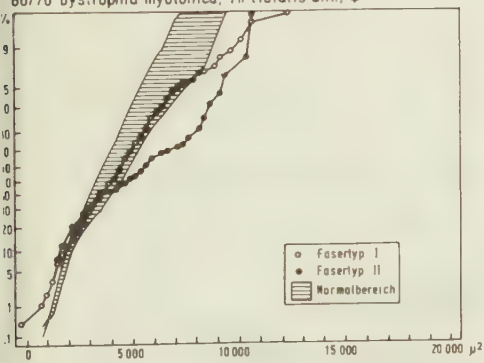
65/74 Dystrophia myotonica, M. biceps brachii, ♀



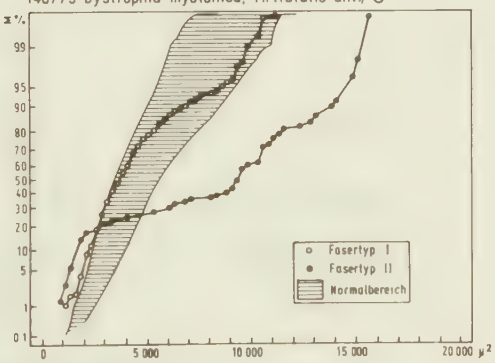
84/74 Dystrophia myotonica, M. biceps brachii, ♂



86/76 Dystrophia myotonica, M. tibialis ant., ♀



140/75 Dystrophia myotonica, M. tibialis ant., ♂



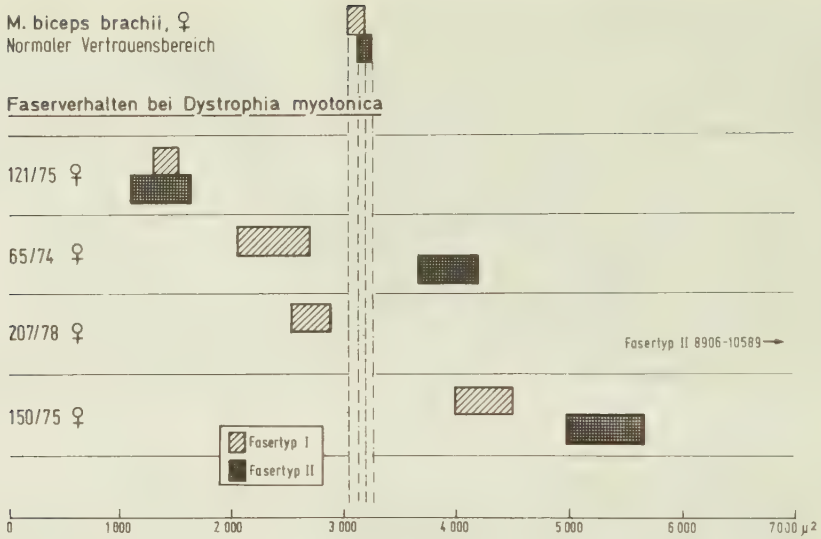


Tabelle IIIa

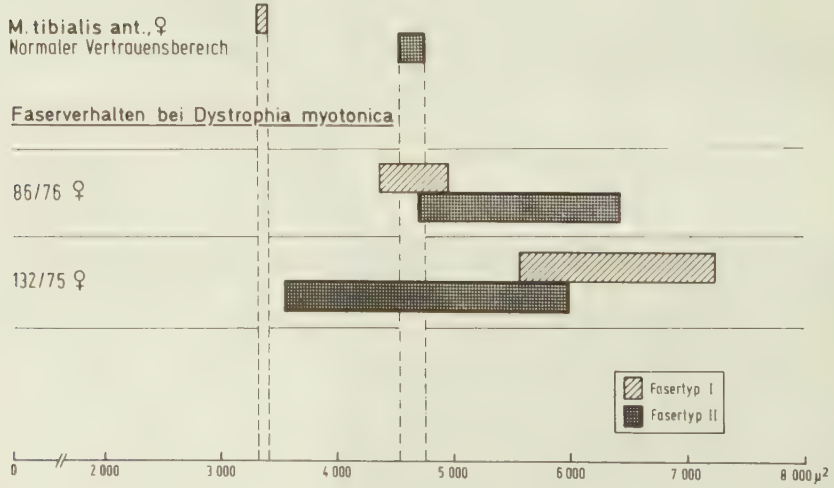


Tabelle IIIb

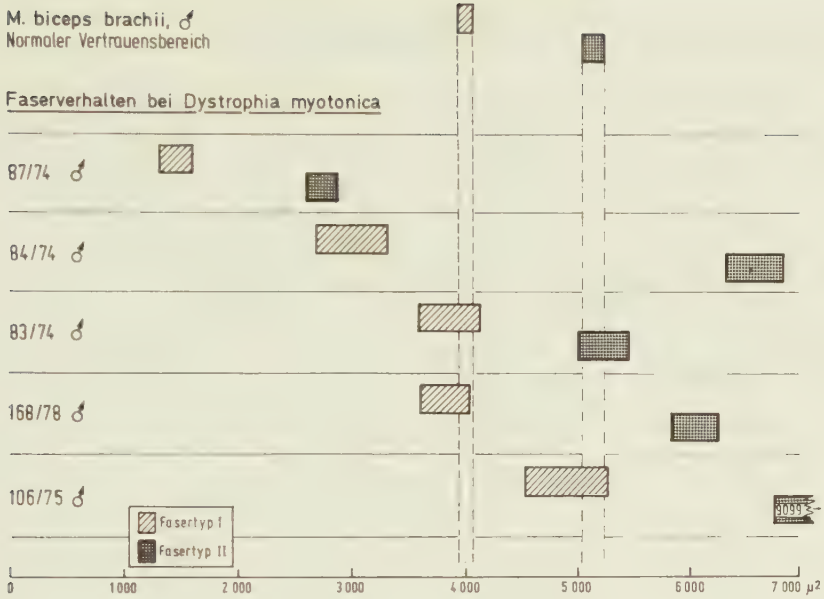


Tabelle IIIc

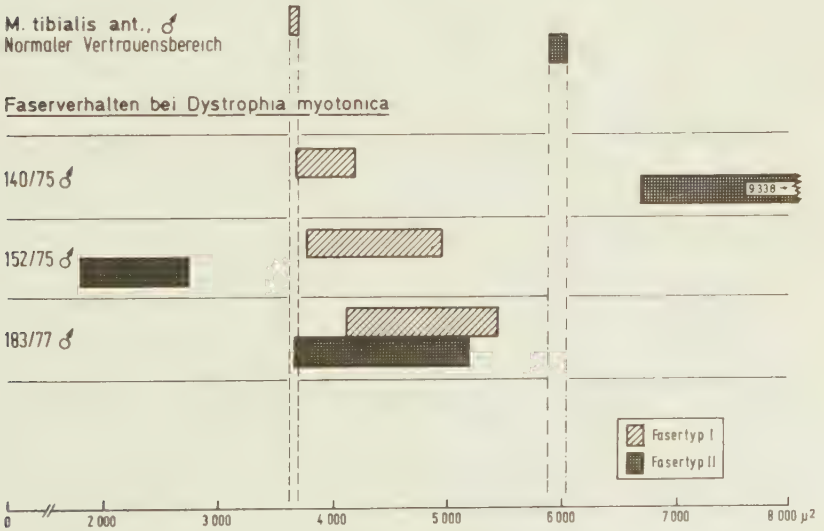


Tabelle IIId

Faserverhalten bei Dystrophia myotonica

M. biceps brachii ♀ :	Fasertyp I	Fasertyp II
121/75	MW 1436,8	MW 1393,7
	SA 932,7	SA 1087,5
	VK 64,9	VK 78,0
	n 470	n 104
	VB 1325,8 - 1574,8	VB 1118,5 - 1668,8
65/74	MW 2389,5	MW 3938,2
	SA 1181,7	SA 983,2
	VK 49,4	VK 24,9
	n 89	n 90
	VB 2066,4 - 2712,8	VB 3670,1 - 4205,6
207/78	MW 2699,2	MW 9748,0
	SA 1082,9	SA 2917,7
	VK 40,1	VK 29,9
	n 255	n 80
	VB 2524,2 - 2874,1	VB 8906,3 - 10589,6
150/75	MW 4236,2	MW 5309,3
	SA 1132,2	SA 1344,8
	VK 26,7	VK 25,3
	n 131	n 101
	VB 3980,9 - 4491,3	VB 4964,4 - 5654,2
M. tibialis ant. ♀ :		
86/76	MW 4674,9	MW 5569,7
	SA 1875,4	SA 2721,6
	VK 40,1	VK 48,8
	n 270	n 66
	VB 4380,4 - 4969,4	VB 4705,4 - 6434,1
132/75	MW 6409,4	MW 4773,9
	SA 2981,8	SA 2624,0
	VK 46,5	VK 54,9
	n 84	n 31
	VB 5570,0 - 7248,8	VB 3557,9 - 5989,8

Faserverhalten bei Dystrophia myotonica

M. biceps brachii ♂:	Fasertyp I	Fasertyp II
87/74	MW 1453,5	MW 2742,4
	SA 677,7	SA 837,2
	VK 46,6	VK 30,5
	n 137	n 231
	VB 1304,0 - 1602,8	VB 2600,2-2884,5
84/74	MW 3013,8	MW 6586,7
	SA 1443,9	SA 935,6
	VK 47,9	VK 14,2
	n 134	n 87
	VB 2692,0 - 3335,7	VB 6327,9 - 6845,5
83/74	MW 3873,8	MW 5249,0
	SA 972,4	SA 952,2
	VK 25,1	VK 18,1
	n 83	n 118
	VB 3598,4 - 4149,1	VB 5022,9 - 5475,3
168/78	MW 3881,9	MW 6073,1
	SA 1052,8	SA 958,1
	VK 27,1	VK 15,7
	n 114	n 147
	VB 3627,5 - 4136,3	VB 5869,2 - 6276,9
106/75	MW 4907,2	MW 7936,8
	SA 2437,3	SA 3371,4
	VK 49,6	VK 42,4
	n 307	n 56
	VB 4548,3 - 5266,1	VB 6774,4 - 9099,1

Faserverhalten bei Dystrophia myotonica

M. tibialis ant. ♂:	Fasertyp I	Fasertyp II
140/75	MW 3923,1	MW 8015,0
	SA 1852,8	SA 4259,7
	VK 47,2	VK 53,1
	n 352	n 69
	VB 3668,3 - 4177,9	VB 6691,9 - 9338,0
152/75	MW 4365,3	MW 2274,1
	SA 2430,4	SA 1851,9
	VK 55,6	VK 81,4
	n 114	n 99
	VB 3778,0 - 4952,6	VB 1793,9 - 2754,3
183/77	MW 4779,3	MW 4434,3
	SA 3349,5	SA 3529,1
	VK 70,0	VK 79,5
	n 172	n 144
	VB 4120,4 - 5438,2	VB 3675,5 - 5193,1

D I S K U S S I O N

Myasthenia gravis

Die Korrelation des klinischen Befundes mit den morphologisch und morphometrisch nachweisbaren Veränderungen erweist sich als ausgesprochen schwierig. So gelingt es uns wie zuvor anderen Untersuchern nicht (89, 91, 93, 112), eine eindeutige Abhängigkeit aufzuzeigen. Hierbei dürfte die unterschiedliche medikamentöse Einstellbarkeit sowie die individuelle körperliche Belastung im Rahmen persönlicher bzw. beruflicher Belange mit eine entscheidende Rolle spielen.

In unserem Kollektiv, in welchem, wie bereits erwähnt, vorwiegend Patienten in frühen Verlaufsstadien der Myasthenie untersucht wurden (Verlauf unter 1 J. n = 14, über 1 J. n = 8), finden sich überwiegend schmächtige Muskeln mit zusätzlicher gleichmäßiger bzw. fokaler Typ-II-Faseratrophie, selten unspezifisch myopathisch veränderte Muskeln, besonders bei längerem Krankheitsverlauf. Eindeutige morphologische Hinweise auf einen Denervierungsprozeß, wie felderförmige Atrophien oder sogenannte target fibers, waren bei keinem der von uns untersuchten Patienten aufgefallen.

Unter den genannten Veränderungen war die gleichmäßige Atrophie der Typ-II-Fasern zahlenmäßig am häufigsten vertreten. Der Nachweis einer gleichmäßig ausgeprägten Typ-II-Faseratrophie ist jedoch in der diagnostischen Aussagekraft begrenzt, da diese ohne weitere morphologische Merkmale am ehesten einer Inaktivitätsatrophie entsprechen könnte, zumindest rein morphologisch nicht von dieser abzugrenzen ist.

An zweiter Stelle stehen selektive, fokale Typ-II-Faseratrophien, die für die Myasthenia gravis typisch sind.

Die bei einigen unserer Patienten nachweisbaren unspezifisch myopathischen Gewebsveränderungen, bzw. in zwei Fällen von der Struktur her völlig unauffälligen Muskelbiopsien tragen zur Diagnose nicht positiv bei.

In der Literatur finden sich, je nach methodischem Ansatz, unterschiedliche Angaben über die Häufigkeit pathologisch veränderter

Thymusdrüsen bei Myasthenia gravis. So berichten Castleman, Norris und Mitarb. (21, 22) in einer pathologisch-anatomischen Studie über die Kombination von Myasthenia gravis mit Thymustumoren in 15 - 28 % der Fälle. In etwa 65 % finden sie persistierende bzw. hyperplastische Thymi. Alajouanine und Mitarb. (5) konnten mithilfe der von Condorelli (25) angegebenen Pneumomediastinographie bei 18 von 20 Patienten pathologisch veränderte Thymuskörper nachweisen. Deimer und Mitarb. (27) konnten in einer neueren Studie, in etwas abgewandelter Technik, bei 8,5 % von 82 Patienten ein Thymom und in 31,4 % eine Thymushyperplasie aufzeigen. Bei 34 dieser Patienten war eine Gegenüberstellung der radiologischen Befunde mit der zugehörigen Histologie möglich, die in den wesentlichen Punkten völlige Übereinstimmung erbrachte.

Bei unseren 22 Patienten fanden sich in 8 Fällen Thymushyperplasien, in einem Fall ein pathologisch-anatomisch gesichertes Thymom. Sechs dieser Patienten zeigten im histologischen Präparat zusätzlich zu den beschriebenen Veränderungen sogenannte Lymphorrhagien. Diese werden von einigen Autoren (36, 118) mit einer Frequenz von bis zu 80 % bei Patienten mit Veränderungen der Thymusdrüse angegeben, bezogen auf die Myasthenie insgesamt mit ca. 25 %. Diese hochgradige Syntropie von Lymphorrhagien mit pathologischen Veränderungen des Thymus sollte im Falle des positiven Nachweises Anlaß zu weiterer, zielgerichteter Diagnostik sein. So ist bei solchen Patienten, auch bei radiologisch negativem Befund, eine chirurgische Revision des Mediastinalraumes ins Auge zu fassen, da sich die frühe Thymektomie auf den weiteren Krankheitsverlauf günstig auswirken kann, besonders bei jungen Frauen. Umgekehrt darf das Fehlen dieser Lymphorrhagien im histologischen Präparat nicht als Beweis für deren Nichtvorhandensein gewertet werden, da diese Veränderungen in der Muskulatur naturgemäß nur herdförmig vorkommen und in einer Biopsie zweifellos nicht erfaßt sein können.

Den wohl entscheidenden Beitrag zur Diagnose der Myasthenie leistet die Muskelbiopsie durch die Möglichkeit der differentialdiagnostischen Abgrenzung von einer Polymyositis, die

gelegentlich mit einem sogenannten myasthenen Syndrom einhergehen kann. Dies war auch eine der wesentlichen Fragestellungen, die bei der Mehrzahl unserer Patienten zur Muskelbiopsie führte, insbesondere dann, wenn der EMG-Befund nicht sicher der Norm entsprach. Eine Polymyositis konnte in allen Fällen histologisch ausgeschlossen werden.

Aber auch die Abgrenzung dieser beiden Krankheitsbilder bereitet in seltenen Fällen Schwierigkeiten, wie aus Arbeiten neueren Datums hervorgeht, die über Patienten berichten, bei welchen gleichermaßen überzeugende Kriterien für eine Myasthenia gravis und gleichzeitig bestehende Polymyositis vorliegen. In einer Untersuchung von Johns und Mitarb. (69) wird eine Kombinationshäufigkeit der Myasthenie mit der Polymyositis mit 15% aller von ihnen betreuten Myastheniepatienten angegeben. Johns liegt mit diesen Angaben allerdings weit über den sonst gefundenen Werten, die Huffmann und Leven (68) mit ca. 1 % angeben.

Auch in unserem Krankengut befinden sich einige wenige Patienten, bei denen ein gleichzeitiges Auftreten der beiden Krankheitsbilder anzunehmen ist. Die Patienten wurden jedoch bewußt nicht mit in diese Untersuchung einbezogen.

Die Polymyositis zeigt histochemisch auch in etwa 75% der Fälle eine Atrophie der Fasern vom Typ II (31). Zusätzlich findet sich jedoch hier histologisch, zumindest in floriden Stadien, eine interstitielle lymphozytäre Reaktion mit begleitendem Parenchymuntergang. Sogenannte perifasciculäre Faseratrophien finden sich vorzugsweise bei der Dermatomyositis. Weitere Krankheitsbilder, bei welchen bevorzugte Typ-II-Faseratrophien beschrieben sind, stellen kein differentialdiagnostisches Problem dar, da sie sich schon durch die klinische Symptomatik eindeutig von der Myasthenia gravis unterscheiden.

Eine Reihe von Autoren (16, 36, 93, 112, 113) beschreiben bei einem Teil der von ihnen untersuchten Patienten histopathologische Befunde, die sich von neurogenen Atrophien nicht unterscheiden. Diese Veränderungen, sog. small group atrophies, felderförmige Atrophien und target fibers waren insbesondere bei schwerem bzw. langem Krankheitsverlauf festzustellen. Bei einigen dieser

Patienten wurden postmortal periphere Nerven mit den dazugehörigen atrophischen Muskeln entnommen und morphologisch untersucht. In keinem dieser Fälle konnten pathologische Veränderungen des Nerven nachgewiesen werden. Veränderungen, die jedoch mit konstanter Sicherheit auffielen, waren Proliferation und terminale Aussprossung der Endplattenstrukturen (16) Mit hoher Wahrscheinlichkeit sind diese Befunde als sekundäres Anpassungsphänomen bei Blockierung der postsynaptischen Membran zu deuten.
Die oben erwähnte, eindeutig neurogene Charakteristik der Muskelatrophien läßt sich anhand unserer Befunde nicht aufzeigen, wenngleich für die fokalen Typ-II-Faseratrophien ein Frühstadium derartiger Schädigungen zu diskutieren ist.
Zur Erklärung der histologisch als neurogen imponierenden Atrophien waren zum Zeitpunkt, als der Ort der Störung bei der Myasthenia gravis noch nicht eindeutig feststand, die Theorie von Brownell, Oppenheimer und Spalding (16) sowie von Warmolts und Engel (131) denkbar. Man postulierte einerseits eine impulsübertragende, zum anderen eine trophische Funktion der motorischen Nervenendigung. Vorstellbar war zunächst eine Störung der Impulsübertragung und im weiteren Verlauf auch eine Beeinträchtigung der trophischen Funktion, was zu den erwähnten Atrophien führt. Wenn es auch in den letzten Jahren gelungen ist, den Ort der neuromuskulären Übertragungsstörung an der postsynaptischen Membran zu lokalisieren, so ist diese Theorie zumindest teilweise auf die neuen Erkentnisse anwendbar.
Die Bezeichnung "neurogene Atrophie" entspricht in diesem Zusammenhang jedoch nicht der ursprünglichen Definition, da bei der Myasthenia gravis primär keine Schädigung des peripheren Neurons vorliegt.
Die belastungsabhängige Schwäche ist bei der Myasthenia gravis bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten im Bereich des Schultergürtels und der proximalen Extremitätenmuskulatur am deutlichsten ausgeprägt. Einige Autoren (32, 122) machen auf das zahlenmäßige Überwiegen der Typ-II-Fasern in den erwähnten Muskelgruppen aufmerksam. Die morphometrisch nachweisbare Typ-II-Faseratrophie steht daher mit der klinisch auffälligen Schwäche offenbar in sehr enger Beziehung. Diese Schwäche ist möglicher-

weise Ausdruck einer selektiven, faserspezifischen Funktionseinbuße bzw, einer partiellen, temporären Blockierung, welche in vielen Fällen das morphologische Bild der Inaktivitätsatrophie zeigt. Finden sich die Muskelatrophien in fokaler Anordnung, ist eine partielle Läsion im peripheren Motoneuron durchaus zu diskutieren, während von einer Inaktivitätsatrophie in jedem Fall eine gleichmäßige Ausprägung innerhalb eines Muskels gefordert werden muß. Für eine z.B. unterschiedlich stark ausgeprägte Blockade innerhalb eines Fasertyps läßt sich nach der postsynaptischen Theorie der Pathogenese der Myasthenia gravis nur schwer ein vorstellbares Modell finden.

Die Hypertrophie beider Hauptfasertypen als wesentliches morphologisches Merkmal läßt sich bei allen von uns untersuchten Patienten sowohl im proximalen M. biceps brachii als auch im distalen M. tibialis anterior nachweisen. Im Histogramm findet sich in 4 von 6 Fällen zusätzlich eine geringgradig ausgeprägte Typ-II-Faseratrophie, die jeoch 5 Summenprozent nie übersteigt.
Eine regelhafte Beziehung zwischen dem Ausmaß der Hypertrophie und der jeweiligen Ausprägung der Myotonie oder der Verlaufsdauer der Erkrankung sind aus unseren Beobachtungen nicht erkennbar. Dennoch streut im Rahmen der Hypertrophie die individuelle Fasergröße erheblich. Für dieses Verhalten sind wohl am ehesten unterschiedliche körperliche Belastungen beruflicher Art sowie unterschiedliche sportliche Aktivitäten der Patienten verantwortlich zu machen. Es ist anzunehmen, daß mit der Streubreite der Fasergröße der individuelle Trainingszustand der Patienten, hier unter den besonderen Bedingungen der Myotonie, dokumentiert wird.

Das weitgehende Fehlen der Typ-IIb-Fasern, welches wir bei unseren 6 Patienten bestätigen können, galt nach den Erfahrungen von Dubowitz und Brooke (31) als bestes differentialdiagnostisches Kriterium zur Abgrenzung echter Muskelhypertrophien anderer Genese. Dies ist besonders in jüngerer Zeit nicht unwidersprochen geblieben. Heene und Gabriel (58) und bereits Pépin und Mitarb. (99) weisen auf die Anwesenheit von Typ-IIb-Fasern bei einigen ihrer Patienten hin. Legt man die von Dubowitz und Brooke (31) ermittelte prozentuale Faserverteilung zugrunde, die mit einem Typ-IIb-Faseranteil von 32 % bei weiblichen bzw. 40 % bei männlichen Gesunden angegeben wird, so ist dieser Fasertyp jedoch auch in den erwähnten Untersuchungen mit 5,4 % im weiblichen M. biceps br. zumindest erheblich unterrepräsentiert. Das Phänomen des Typ-IIb-Faser-Fehlens scheint allerdings somit kein konstantes Merkmal der Myotonia congenita zu sein und bedarf der Überprüfung an größeren Kollektiven.
Die Aussage der Muskelbiopsie ist jedoch dadurch nur im Hinblick auf die rein morphologische Differentialdiagnose der Muskelhyper-

trophien eingeschränkt, nicht jedoch im Hinblick auf die praktisch-klinische, da die Muskelhypertrophien anderer Genese normalerweise nicht mit myotoner Symptomatik einhergehen. Am häufigsten sind von rezessiven Formen der Myotonia congenita frühe Verlaufsstadien der Dystrophia myotonica abzugrenzen, was anhand der Muskelbiopsie praktisch immer gelingt.

Dystrophia myotonica

Erwartungsgemäß korrelieren diejenigen morphologischen Befunde, die ein deutlich dystrophisch-myopathisch verändertes Muskelgewebe zeigen, mit der klinisch in diesen Fällen im Vordergrund stehenden Muskelschwäche. Es ist jedoch anhand der gewonnenen Untersuchungsergebnisse, insbesondere auch der morphometrischen Daten nicht möglich, eine signifikante, graduelle Beziehung zum jeweiligen Verlaufsstadium abzuleiten, so daß letztlich eine unterschiedliche Schwere des Krankheitsverlaufes anzunehmen ist, die mit der Untersuchung einer Muskelbiopsie nicht ausreichend erfaßt wird. Diese Aussage gilt auch für die Patienten, bei welchen das Symptom Myotonie klinisch im Vordergrund steht und die Muskelbiopsie meist nur ein geringgradig myopathisch verändertes Bild zeigt.

Die von Engel und Brooke (37) erstmals beschriebene Typ-I-Faseratrophie, die inzwischen für die Dystrophia myotonica als Charakteristikum gilt, läßt sich bei den von uns untersuchten Biopsien aus dem M. tibialis anterior nur partiell aufzeigen. Auch die Typ-II-Fasern sind in diesen Fällen zum Teil von der Atrophie betroffen, was die diagnostische Aussagekraft einer Gewebsentnahme aus diesem Muskel im Hinblick auf eine selektive Faseratrophie einschränkt.

Im Gegensatz hierzu kommt in den Histogrammen der Muskelbiopsien aus dem M. biceps brachii die Typ-I-Faseratrophie weit deutlicher zum Ausdruck. So liegen bei 6 von 9 Patienten die Typ-I-Fasern komplett unterhalb des Normbereiches. In 5 Fällen lassen sich diese Verhältnisse bereits mithilfe des errechneten Vertrauensbereichs für die mittlere Faserfläche aufzeigen, der ja im Vergleich zum Histogramm nur eine grobe Übersicht geben kann.

In den Histogrammen der Muskelbiopsien aus dem M. tibialis ant. zeigt sich eine Faserflächenverteilung, die dem Verhalten bei dystrophischen Myopathien sehr nahe kommt. Diese Verteilung geht vom atrophischen Bereich, der zu 20 - 30 Summenprozent nachweisbar ist, bis in den hypertrophischen. Bei der Darstellung der Größenverhältnisse im Blockdiagramm liegen die Faserflächenmittelwerte sogar alle über dem Normbereich, da bei

dieser Form der statistischen Aufarbeitung der Meßdaten derartige Kaliberschwankungen das wirkliche Bild zu stark verzerren und partielle Atrophien unter Umständen nicht erfaßt werden.
Aus dem bisher Gesagten ergibt sich, daß von einer Muskelbiopsie aus dem M. biceps brachii in Bezug auf die besonders in frühen Stadien der Erkrankung zu erwartende selektive Typ-I-Faseratrophie mehr diagnostische Information erhofft werden darf als von einer Biopsie aus dem M. tibialis anterior, obwohl die distale Muskulatur klinisch weit häufiger betroffen ist als die proximale.

Bei der Durchsicht der Literatur (14, 31, 37) zeigt sich, daß bisher überwiegend der M. biceps brachii enzymhistochemisch untersucht wurde. Unsere Beobachtungen stehen somit nicht im Gegensatz zu diesen Arbeiten, zeigen aber, daß die selektive Typ-I-Faseratrophie nicht in der gesamten Extremitätenmuskulatur im gleichen Ausmaß nachweisbar ist.

Nicht selten ist eine Myotonie das erste klinische Symptom einer Dystrophia myotonica, dem unter Umständen erst nach Jahren typischer Muskelschwund und Schwäche folgen. Besonders diese Verlaufsformen beanspruchen im Frühstadium eine differentialdiagnostische Abgrenzung gegenüber der Myotonia congenita. Die eindeutige Zuordnung zum einen oder anderen Krankheitsbild bereitet gelegentlich sowohl klinisch als auch neurophysiologisch Schwierigkeiten. Dies gilt insbesondere für die rezessiven Formen der Myotonia congenita. Becker (9, 10) konnte zeigen, daß diese häufiger auftreten als die klassisch-dominante Form. In den meisten rezessiven Fällen ist auch die Familienanamnese unergiebig und trägt nicht zur Klärung bei.

Das histologische Bild dieser beiden Erkrankungen ist jedoch so unterschiedlich, daß eine Zuordnung praktisch immer gelingt. Fortgeschrittene Stadien der Erkrankung stellen im Regelfall keine Indikation zur Muskelbiopsie mehr dar, da sie sich klinisch und neurophysiologisch meist eindeutig diagnostizieren lassen.

Auffällig ist die Tatsache, daß bei denjenigen Patienten, die klinisch keine Einschränkung der groben Kraft zeigen, diese gleichmäßige Form der Typ-I-Faseratrophie besteht, die im M. biceps brachii am deutlichsten zum Ausdruck kommt. Experimentell

konnte diese Form der Typ-I-Faseratrophie von Engel und Brooke (38) bereits wenige Wochen nach Tenotomie am M. gastrocnemius der Katze nachgewiesen werden. Edström (32) fand bei Patienten mit Verletzungen des Ligamentum cruciatum anterius im M. vastus medialis vorzugsweise eine Typ-I-Faseratrophie und deutete diesen Befund als Auswirkung des Tonusverlustes, der durch die Verminderung peripher-afferenter Impulse zu erklären ist. Eine mögliche Tonusänderung wird von einigen Autoren (67) auch für das bei der Dystrophia myotonica gehäufte Auftreten von Ringbinden verantwortlich gemacht, da sich diese experimentell ebenfalls nach Tenotomie vermehrt finden.

Etwas im Widerspruch zu den Verhältnissen im M. biceps brachii steht die im M. tibialis anterior nur im Rahmen myopathischer Veränderungen nachweisbare Atrophie beider Hauptfasertypen.

Eine Reihe von Autoren (20, 77, 78, 79, 95, 96) diskutieren anhand ihrer Befunde eine neurogene Genese der Muskelfaserveränderungen, besonders im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung. Eindeutige morphologische Zeichen für eine Denervierung waren bei unseren vorwiegend in Frühstadien biopsierten Patienten mithilfe der Lichtmikroskopie nicht nachzuweisen.

ZUSAMMENFASSUNG

An 43 Muskelbiopsien wurde das Muskelfaserverhalten bei:

Myasthenia gravis (n = 23),
Myotonia congenita (n = 6) und
Dystrophia myotonica (n = 14)

histologisch, enzymhistochemisch und morphometrisch untersucht. Zusätzlich wurden aus den Krankenunterlagen nach einem standardisierten Fragebogen die relevanten klinischen Daten zusammengetragen und der Versuch unternommen, eine Beziehung zwischen dem Muskelfaserverhalten und der jeweiligen Symptomatik herzuleiten.

Bei der Myasthenia gravis, bei der unsere Patienten zum großen Teil in frühen Verlaufsstadien der Erkrankung biopsiert werden konnten, beobachtet man strukturell überwiegend unauffällige Muskeln abgesehen von einer zum einen Teil gleichmäßig, zum anderen fokal ausgeprägter Typ-II-Faseratrophie. Bei der histometrischen Analyse unterschreiten in 12 von 23 Fällen die Mittelwerte der Typ-II-Faserflächen die jeweiligen Mittelwerte der Typ-I-Fasern. Dieses Verhalten findet sich bei den weiblichen Patienten unseres Kollektivs konstanter als bei den männlichen. Seltener als Atrophien fallen unspezifisch myopathische Veränderungen auf.

Die fokale Typ-II-Faseratrophie ist der Befund, welcher die klinische Verdachtsdiagnose von morphologischer Seite am ehesten bestärkt.

Weiterhin ist der Nachweis von Lymphorrhagien typisch für die Myasthenia gravis bei Patienten mit pathologisch verändertem Thymusgewebe.

Die fokale Typ-II-Faseratrophie läßt sich bei unseren Patienten in 6 von 23 Fällen nachweisen. In 11 Fällen ist die Atrophie relativ gleichmäßig ausgeprägt und somit z.B. von der Inaktivitätsatrophie morphologisch nicht zu unterscheiden.

Die Syntropie eines pathologisch veränderten Thymus mit den erwähnten Lymphorrhagien läßt sich bei 6 von 9 Patienten zeigen. Bei den Patienten mit unauffälligem Thymus waren umgekehrt der-

artige Veränderungen nicht zu finden.
Hieraus wird deutlich, daß die Muskelbiopsie unter Umständen sehr wohl in der Lage ist einen Beitrag zur Abrundung der Diagnose zu leisten, insbesondere durch den Nachweis fokaler Typ-II-Faseratrophien und/oder von Lymphorrhagien.
Bei der Myotonie beherrscht eine allgemeine Hypertrophie beider Hauptfasertypen das morphologische Bild. Selten fallen zusätzlich, am ehesten trophisch bedingte, unspezifisch myopathische Veränderungen, wie z.B. zentrale Fibrillendegeneration und inkomplette Faserspaltungen auf.
Die Histometrie zeigt neben der Hypertrophie einen geringen Anteil atrophischer Fasern, die sich enzymhistochemisch vorwiegend als Typ-II-Faser darstellen.
Ein Fehlen der schnellen glycolytischen Typ-IIb-Fasern, welches als gutes differentialdiagnostisches Kriterium zur Abgrenzung von Muskelhypertrophien anderer Genese gilt, konnten wir bei unseren Patienten bestätigen.
Bei der Untersuchung von 14 Patienten mit Dystrophia myotonica zeigt sich das morphologische Vollbild der kernreichen Myopathie mit Ringbinden und sarkoplasmatischen Massen nur in 7 Fällen mit besonders schwerem bzw. langem Verlauf. Die übrigen Patienten weisen allenfalls eine geringgradig ausgeprägte, unspezifische Myopathie mit gehäuften Kalibervariationen und mäßiger Kernvermehrung auf. In diesen Fällen wird die als morphologisches Frühzeichen geltende selektive Atrophie der Typ-I-Fasern morphometrisch nur im proximalen M. biceps brachii deutlich. Im distalen M. tibialis anterior findet sich die Faserverteilungskurve einer Myopathie mit vermehrten Kalibervariationen und lediglich eine geringe, fokal betonte Atrophie beider Hauptfasertypen.
Im Hinblick auf die nachzuweisende, selektive Typ-I-Faseratrophie früher Verlaufsstadien, erscheint also eine Muskelbiopsie aus dem M. biceps brachii diagnostisch aussagekräftiger als eine Biopsie aus dem M. tibialis anterior, obwohl die distale Muskulatur meist früher und klinisch eindrucksvoller von Myotonie und Schwäche betroffen ist als die proximale.

Literaturverzeichnis

1) Adams, R.D., Denny-Brown, D., Pearson, C.M.: Diseases of Muscle: A Study in Pathology, 2. ed. 1967, Harper and Row Publishers N.Y.

2) Adams, R.D., Rebeiz, J.J.: Histopathologie der myotonischen Erkrankungen. In: Kuhn, E.: Progressive Muskeldystrophie, Myotonie, Myasthenie, Berlin, Springer, 1966, 191-203

3) Alajouanine, T., Thurel, R., Durupt, L.: Myasthénie avec atrophie musculaire et réaction de degenerescence. Rev. neurol. 76 (1944) 203

4) Alajouanine, T., Lemaire, A., Bourguignon, A.: Sur un syndrome myasthénique et myalgique réalisant une pseudomyopathie à évolution périodique. Rev. neurol. 90 (1954) 3-12

5) Alajouanine, T.H., Bariety, M., Castaigne, P., Coury, Ch.: Sur l'utilité de la médiastinographie gazeuse pour la mise en évidence des tumeurs thymiques chez les myasthéniques. Rev. neurol. 96 (1957) 72-75

6) Babes und Marinesco: In: Handbuch der speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie, hrsg. von Henke, F. und Lubarsch, O. Springer, Berlin 1929, S. 444

7) Bach, J.F., Dardenne, M., Papiernik, M., Barols, A., Levasseur, P., le Brigand, H.: Evidence for a serum factor secreted by the human thymus. Lancet 1972/II 1056

8) Bargmann, W.: Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. Stuttgart: Thieme 1977

9) Becker, P.E.: Myotonia congenita (Thomsen): In: Kakulas, B.A. (ed.): Clinical Studies in Myology: Int. Congress on Muscle Diseases part II. New York, American Elsevier Publishing Co, 1973, pp 481-485

10) Becker, P.E., Knussmann, R., Kuhn, R.: Myotonia Congenita and Syndromes Associated with Myotonia. Stuttgart: Thieme 1977

11) Bethlem, J.: Muscle Pathology. Introduction and Atlas North-Holland Publishing Company-Amsterdam-London 1970

12) Bonduelle, M., Bouygues. P.: Myasthénie et polymyosites. Le syndrome myasthénique des myosites. La myasthénie syndrome ou maladie. Press. med. 63 (1955) 1572-1575

13) Brody, J.A., Engel. W.K.: Denervation of muscle In myasthenia gravis. Arch. Neurol. (Chic.) 11 (1964) 350-354

14) Brooke. M.H., Engel. W.K.: The histographic analysis of human muscle biopsies with regard to fiber types. Neurol. (Minneap.) V 19 No.5 (1969) 470-477

15) Brooke. M.H.: The Pathologic Interpretation of Muscle Histochemistry. In: The Striated Muscle, hrsg. von C.M. Pearson, F.M. Mostofi, Williams and Wilkins, Baltimore 1973

16) Brownell, B., Oppenheimer, R.D., Spalding, J.M.K.: Neuronic muscle atrophy in myasthenia gravis. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 35 (1972) 311-322

17) Bundey, S.: A genetic study of infantile and juvenile myasthenia gravis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 35 (1972) 41

18) Bundschuh, H.D., Suchenwirth, R.: Primäre und sekundäre Myopathien aus enzymhistochemischer Sicht. Fortschr. Neurol. Psychiat. 41 (1973) 419-449

19) Buzzard, E.F.: The clinical history and postmortem examination of five cases of myasthenia gravis. Brain 28 (1905) 438-483

20) Caccia. M.R., Negri, S., Preto Parvis, V.: Myotonic Dystrophy with Neural Involvement. J. neurol. Sci., 16 (1972) 253-269

21) Castleman, B., Norris, E.H.: The pathology of the thymus gland in myasthenia gravis. Medicine (Baltimore) 28, (1949) 27-58

22) Castleman, B.: The pathology of the thymus gland in myasthenia gravis. Ann. N.Y. Acad. Sci. 135 (1966) 496-508

23) Coers. C., Woolf, A.L.: Etude histologique et histoclinique de la jonction heuromusculaire. Comptes rendus du Congrès des Médicins Aliénistes et Neurolgistes, Liège 1954

24) Coers, C.: Etude histologique et histochimique de la jonction neuromusculaire dans les syndromes myotoniques. Acta neurol. belg. 55 (1955) 18

25) Condorelli, L.: Il pneumomediastino arteficiale.I. Ricerche anatomiche preliminari. Technica delle inicionelle loggie mediastiniche anteriore e posteriore. Minerva med. 27 (1936) I, 81

26) Curschmann, H.: Über familiäre atrophische Myotonie. Dtsch. Zeitschr. Nervenhkd. 45 (1912), 161

27) Deimer, E., Keminger, K., Krenn, J. und Pateisky, K.: Röntgenologische Beurteilung der Thymusdrüse. In: Myasthenia gravis, hrsg. von Hertel,G., Mertens, H.G., Ricker, K. und Schimrigk, K., Stuttgart: Thieme 1977 205-215

28) Desmedt, J.E.: The neuromuscular disorder in myasthenia gravis XI. Electrical and mechanical responses to nerve stimulation in hand muscles. In: New Developments in Electromyography and Clinical Neurophysiology. Bd.I hrsg. von J.E. Desmedt, Basel: Karger 1973, 241-304

29) Drachman, D.B., Fambrough, D.M.: Are Muscle Fibres Denervated in Myotonic Dystrophy? Arch. Neurol. 33, (1976) 485-488

30) Dreschfeld. J.: On a case of polioencephalomyelitis without any anatomical lesions. Brit. med. J. (1893) II, 176-177

31) Dubowitz, V., Brooke, M.H.: Muscle biopsy. A modern approach. In: Major problems neurology, hrsg. von J.N. Walton, London: Saunders 1973

32) Edström, L.: Selective Atrophie of Red Muscle Fibres in the Quadriceps in Longstanding Knee-Joint Dysfunction Injuries to the Anterior Cruciate-Ligament. J. Neurol. Sci. 11 (1970) 551

33) Ekstedt, J.: Human single fiber potentials. Acta physiol. Scand. 61 Suppl. (1964) 226

34) Elmqvist, D., Quastel, D.M.J.: A quantitative study of endplate potentials in isolated human muscle. J. Physiol. (Lond.) 178 (1965) 5-29

35) Engel, W.K., Cunningham, G.C.: Rapid examination of muscle tissue. An improved trichrome method for freshfrozen biopsy sections. Neurology (Minneap.) 13 (1963) 919-923

36) Engel, W.K., McFarlin, D.E.: Discussion of Fenichel, G.M.: Muscle lesions in myasthenia gravis. Ann. N.Y.Acad.Sci. 135 (1966) 68-78

37) Engel, K., Brooke. M.H.: Histochemistry of the Myotonic Disorders In: E. Kuhn (Ed.): Progressive Muskeldystrophie, Myotonie, Myasthenie, Berlin, Springer-Verl., 1966, pp 203-222

38) Engel, W.K., Brooke, M.H., Nelson, P.G.: Histochemical study of denervated or tenotomized cat muscle: illustrating difficulties in relating experimental animal conditions to human neuromuscular disease. Ann. N.Y. Acad. Sci. 138 (1966) 160-185

39) Engel, W.K., Bethseda: Selective and Nonselective Susceptibility of Muscle fiber Types. Arch. Neurol. 22 (1970) 97-117

40) Engel, W.K., Warmolts, J.R.: Myasthenia gravis. A new hypothesis of pathogenesis and a new form of treatment. Ann. N.Y. Acad. Sci. 183 (1971 a) 72-87

41) Engel, W.K., Warmolts, J.R.: The Motor Unit. Diseases affecting it in toto or in portio. In: New Developments in Electromyography and Clinical Neurophysiology, edited by J.E. Desmedt, Vol 1 pp. 141-177, Basel: Karger 1973

42) Erbslöh, F., Dietel, W.: Die Bedeutung der Muskelbiopsie bei den sog. Kollagenosen. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 65 (1959) 371

43) Erbslöh, F., Ziegler, W.J.: Morphometry: Importance and reliability with relation to clinical aspects of neuromuscular diseases. In: Studies on Neuromuscular Diseases, hrsg. von K. Kunze, J.E. Desmedt. Basel: Karger 1975

44) Fambrough, D.M., Drachman, D.B., Satyamurti, S.: Neuromuscular junction in myasthenia gravis; decreased acetylcholine receptor. Science 182 (1973) 293-295

45) Fenichel,G.M., Shy, D.M.: Muscle biopsy experience in myasthenia gravis. Arch. neurol. 9 (1963) 237-243

46) Fenichel, G.M.: Muscle lesions in myasthenia gravis. Ann. N.Y. Acad. Sci. 135 (1966) 62-67

47) Fisher, E.R., Cohn, R.E., Danowski, T.S.: Ultrastructural observations of skeletal muscle in myopathy and neuropathy with special reference to muscular dystrophy. Lab. Invest 15 (1966) 778-793

48) Fisher, E.R.k Danowski, T.S.: Electron microscopy in the study of disorders of skeletal muscle. In: Sommers, S.C. (ed): Pathology Annual. New York, Appleton-Century-Crofts, (1974) pp 345-384

49) Fisher, E.R., Danowski, T.S. und Mitarb.: Electron Microscopical Study of a Family with Myotonia Congenita. Arch. Pathol. 99 (1975) 607-610

50) Fleischer, B.: Über myotonische Dystrophie mit Katarakt: Eine hereditäre, familiäre Dageneration. Arch. Ophtal. 96 (1918) 91-133

51) Gömöri, G.: Silver impregnation of reticulum in paraffin sections. Amer. J. Path. 13 (1937) 993-1002

52) Goldstein,G.,Manganaro, A.: Thymin a thymic polypeptide causing the neuromuscular block of myasthenia gravis. Ann. N.Y. Acad. Sci. 183 (1971) 230-240

53) Greenfield, J.G.: Notes on a family of "myotonia atrophica" and early cataract with a report of an additional case of "myotonia atrophica". Rev. Neurol. Psychiat. 9, (1911) 169-181

54) Griggs, R.C., Moxley, R.T. (ed): Advances in Neurology Vol. 17 Raven Press Publishers N.Y. (1976), 100-122

55) Grob,D., Namba, T.: Characteristics and mechanism of neuromuscular block in myasthenia gravis. N.Y. Acad. Sci. 274 (1976) 143

56) Hansemann, D.: Sektionsbefund. In: Weiterer Beitrag zur Lehre von der akuten, nicht eitrigen Encephalitis und Polyencephalomyelitis; hrsg. von H. Oppenheim, Dtsch. Z. Nervenheilk. 15 (1899) 1-27

57) Harvey, A.M., Masland, R.L.: The electromyogram in myasthenia gravis. Bull. Johns Hopk. Hosp. 69 (1941) 1-13

58) Heene, R., Gabriel, R.: Histochemische und Histographische Untersuchungen am Skelettmuskel bei Myotonia congenita. In: Adynamie undMyotonie, Kongress Würzburg, 15.-17. Juni 1978

59) Heidenhain, M.: Über progressive Veränderungen der Muskulatur bei Myotonia atrophica. Beitr. path. Anat. 64, (1918) 198-225

60) Hertel, G., Mertens, H.G., Ricker, K., Schimrigk, K.: Myasthenia gravis und andere Störungen der neuromuskulären Synapse. Stuttgart: Thieme 1977

61) Hertel. G. und Mitarb.: Verlaufsbeobachtungen nach Thymektomie in einer multizentrischen Studie. In: Myasthenia gravis hrsg. von G. Hertel, H.G. Mertens, K. Ricker und K. Schimrigk, Stuttgart: Thieme 1977

62) Hirsch, v.T., Boellard, J.W,: Methycrylsäureester als Einbettungsmittel in der Histologie. Z. wiss. Mikr. 64 (1959) 1

63) Hopf, H.C., Thorwirth, V.: Myasthenie-Myositis-Myopathie, In: Myasthenia gravis, hrsg. von G. Hertel. H.G. Mertens, K. Ricker, K. Schimrigk, Stuttgart: Thieme 1977

64) Hoppe. H.H.: Ein Beitrag zur Kenntnis der Bulbärparalyse. Berlin Klin. Woschr. 29 (1892) 332-336

65) Hotchkiss, R.D.A.: A microchemical reaction resulting in the staining of polysaccharide strucures in fixed tissue preparations. Arch. Biochem. 16 (1948) 131-141

66) Hosotte, A.: Myasthénie avec atrophies de type myopathie. Presse méd. 59 (1951) 1146

67) Hübner, G., Koppenwallner, Ch., Pongratz, D.: Über das Vorkommen und die Entstehung von Anomalien des Fibrillenverlaufs (Ringbinden) im menschlichen Herzmuskel und in der quergestreiften Muskulatur. Verh. Dtsch. Ges. Path. 61 (1977) 447

68) Huffmann, G., Leven, B.: Myasthenie und Polymyositis. In: Myasthenia gravis, hrsg. von G. Hertel, H.G. Mertens, K. Ricker, K. Schimrigk, Stuttgart: Thieme 1977, 147-150

69) Johns, T.R., Crowley, W., Miller, J.Q., Campa, J.F.: The syndrome of myasthenia and polymyositis with comments on therapy. Ann. N.Y. Acad. Sci. 183 (1971) 64-71

70) Jolly, F.: Über Myasthenia gravi pseudoparalytica. Berl. klin. Wschr. 32 (1895) 1-7, 33-34

71) Klinkerfuss, G.: An Electron Microscopic Study of Myotonic Dystrophy. Arch. Neurol. 16, (1967) 181-193

72) Kugelberg, E.: Properties of the Rat hind-Limb Motor Units. In: New Developments in Electromyography and Clinical Neurophysiology, edited by J.E. Desmedt, vol I, pp. 2-13, Basel: Karger 1973

73) Kunst, H., Pilz, W.: Die Cholinesterasen im Blut. In: Myasthenia gravis, hrsg. von G. Hertel, H.G. Mertens, K. Ricker, K. Schimrigk, Stuttgart: Thieme 1977, 37-39

74) Lambert, E.H., Eaton, L.M., Rooke. E.D.: Defect of neuromuscular conduction associated with malignant neoplasms. Amer. J. Physiol. 187 (1956) 612-613

75) Lennon, V.A., Lindstrom. J.M., Seybold, M.E.: Experimental autoimmune myasthenia: a model for myasthenia gravis in rats and guinea pigs. J. Exp. Med. 141 (1975) 1365

76) Lindstrom, J.M., Seybold, M., Lennon, V.A., Whittingham, S., Duane, D.: Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis: prevalence, clinical correlates and dignostic value. Neurology Minneap. Vol. 26, Nr. 11 (1976) 1054-1059

77) McComas, A.J., Sica, R.E.P., Currie, S.: Muscular Dystrophy: evidence for a neural factor. Nature (Lnd.) 226, 1263-1265 (1970)

78) McComas, A.J., Sica, R.E.P., Campbell, M.J.: "Sick" motoneurones. A unifying concept of muscle disease. Lancet, 1, (1971) 321-325

79) McComas, J.A., Campbell, M.J., Sica, R.E.P.: Electrophysiological study of dytrophia myotonica, J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 34 (1971) 132-139

80) Messina, C., Tonali, P., Scopetta, C.: The Lack of Deep Reflexes in Myotonic Dystrophy. A neurophysiological study. J. Neurol. Sci. 30, (1976) 303-311

81) Meyenburg, H.v.: Die quergestreifte Muskulatur. In: Handbuch der speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie, hrsg. von F. Henke und O, Lubarsch. Berlin: Springer 1929

82) Muldner, D.W., Lambert, E.H., Eaton, L.M.: Myasthenic syndrome in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Neurology (Minneapolis) 9 (1959) 627-631

83) Mumenthaler, M.: Neurologie, Stuttgart: Thieme 1976 5

84) Mumenthaler, M., Lütschg. J.: Die Myasthnia gravis pseudoparalytica. Diagnostische und therapeutische Aspekte anhand von 60 eigenen Beobachtungen. Schweizer Archiv für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie, Bd. 118 (1976), Heft 1, S. 23-56

85) Mussini, I., Di Mauro, S., Angelini, C.: Early Ultrastructural and Biochemical Changes in Muscle in Dystrophia Myotonia. J. Neurol. Sci., (1970) 10, 585-604

86) Nachlas, M.M., Walker, D.G., Seligman, A.M.: Histochemical method for the demonstration of DPN-diaphorase. J. biophys. biochem. Cytol. 4 (1958) 29, 169

87) Natusk, W.L., Plescia, O.J., Osserman, K.E.: Changes in serum complement activity in patients with myasthenia gravis. Proc. Soc. exp. Biol. N.Y. 105 (1960) 177

88) Osserman, K.E., Kaplan, L.J.: Rapid diagnostic test for myasthenia gravis. J. Amer. med. Ass. 150 (1952) 265

89) Osserman, K.E.: Myasthenia gravis. Grune und Stratton, New York 1958

90) Ossermann, K.E., Genkins, G.: Studies in myasthenia gravis: review of a twenty year experience in over 1200 patients. Mt. Sinai J. Med. 38 (1971) 497

91) Osterhuis, H.J.G.H.: Studies in myasthenia gravis. J. neurol. Sci. 1 (1964) 512-546

92) Osterhuis, H.J.G.H., Bethlem, J., and Feltkamp, T.E.W.: Muscle pathology thymoma and immunological abnormalities in patients with myasthenia gravis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 31 (1968) 460-463

93) Osterhuis, H.J.G.H., Beethlem, J.: Neurogenic muscle involvement in myasthenia gravis. A clinical and histopathological study. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 63 (1973) 244-254

94) Padykula, H.A., Herman, E.J.: The specificity of the histochemical method for adenosintriphosphatase, J. Histochem. Cytochem. 3, (1955) 170-175

95) Panayiotopoulos, C.P., Scarpalezos, S.: Peripheral Nerve Involvement and Patogenetic Implications. J. Neurol. Sci. 27 (1976) 1-16

96) Panayiotopoulos, C.P., Scarpalezos, S.: A Model of Combined Neural and Myopathic Muscle Atrophy. J. Neurol. Sci. 31 (1977) 261-268

97) Patrik, J., Lindstrom, J.: Autoimmune response to acetylcholine receptor. Science 180 (1973) 871

98) Penders, C.A., Delwaide, R.J.: Clinical forms of nondystrophic myotonia congenita. Acta Neurol. Belg. 72, (1972) 366-372

99) Pépin, B., Haguenau, M., Mikol, J.: Observation Familiale De Myotonie Avec Hypertrophie Musculaire, Faiblesse Corrigée Par L'Effort Et Atrophie Des Fibres De Typ II. Rev. Neurol. (Paris) 131, 4, (1975) 285-292

100) Perlo, V.P., Schwab, R.S., Viets, H.R. et al.: Myasthenia gravis: evaluation of treatment in 1335 patients. Neurol. (Minneap.) 16 (1966) 431-439

101) Pfanzagl, J.: Allgemeine Methodenlehre der Statistik II Berlin: Walter de Gruyter & Co 1968, S. 84-88

102) Pollock, M., Dyck, P.J.: Peripheral Nerve Morphometry in Myotonic Dystrophy, Arch. Neurol. 33 (1976) 33-39

103) Pongratz, D.: Differentialdiagnose der Erkrankungen der Skelettmuskulatur anhand von Muskelbiopsien. Sammlung psychiatrischer und neurologischer Einzeldarstellungen. Stuttgart: Thieme 1976

104) Pongratz, D., Schultz, D., Koppenwallner, Ch., Hübner, G.: Wertigkeit der Muskelbiopsie in der Diagnostik der Dystrophia myotonica (Curschmann-Steinert). Klin. Wochenschr. 57, (1979) 215-224

105) Pruzanski, W.: Myotonic dystrophy - a multisystem disease. Report of 67 cases and review of literature. Psychiat. et Neurol. (Basel) 149 (1965) 302-322

106) Ricken, D.: In: Praxis der Immunologie. Hrsg. K.O. Vorlaender Stuttgart : Thieme 1976, S. 358-363

107) Rowland, L.P., Eskanazi, F.L.: Myasthenia gravis with features resembling muscular dystrophy. Neurol. (Minneap.) 6 (1956) 584-588

108) Russel, D.S.: Histologicla changes in the sripped muscle in myasthenia gravis. J. Path. Bact. 65 (1953) 279-289

109) Santa, T., Engel, A.G., Lambert, E.H.: Hi tometric study of neuromuscular junction ultrastructure. I. Myasthenia gravis. Neurology (Minneap.) 22 (1972) 72-82

110) Schadewald, H.: Zur Geschichte der Myasthenie. In: Myasthenia gravis, hrsg. von G. Hertel, H.G. Mertens, K. Ricker und K. Schimrigk, Stuttgart: Thieme 1977, S. 1-4

111) Schiller, H.H.: Einzelfaser-Elektromyographie bei Myasthenia gravis; In: Myasthenia gravis, hrsg. von G. Hertel, H.G. Mertens, K. Ricker und K. Schimrigk, Stuttgart: Thieme 1977, S. 68-71

112) Schimrigk, K.: Lichtmikroskopische Befunde an der Skelettmuskulatur In: Myasthenia gravis, hrsg. von G. Hertel, H.G. Mertens, K. Ricker und K. Schimrigk, Stuttgart; Thieme 1977, S. 40-46

113) Schimrigk, K., Samland, O.: Neurogene Muskelatrophie bei Myasthenie. Nervenarzt 48 (1977) 65-68

114) Schröder, J.M, Adams, R.D.: The Ultrastructural Morphology of the Muscle Fiber in Myotonic Dystrophy. Acta Neuropath. 10, (1968) 218-241

115) Schröder, J.M.: Sarcolemmal indentations resembling junctional folds in myotonic dystrophy. Excerpta Medica Amsterdam, Muscle Diseases. Proceedings of an International Congress. Milan 19.-21. May 1969, 109

116) Simpson, J.A.: Myasthenia gravis: a new hypothesis. Scot. med. J. 5 (1960) 419

117) Simpson, J.A.: Disorders of neuromuscular transmission. Proc. roy. Sox. Med. 59 (1966) 993-998

118) Simpson, J.A.: Myasthenia gravis and myasthenic syndromes. In: Disorders Volontary Muscle, 3. Aufl. hrsg. von J.N. Walton. Churchill, London 1974, S. 653-692

119) Smithers. D.W.: Tumors of the Thyroid gland in relation to some general aspects of neoplasia. J. Fac. Radiol. (Lond.) 10 (1959) 3

120) Steinert, H.: Myopathologische Beiträge. Dtsch. Zeitschr. Nervenhkd. 39 (1909) 58

121) Struppler, A.: Myasthenisches Syndrom bei progressiver Muskeldystrophie. Nervenarzt 26 (1955 b) 398-400

122) Suchenwirth, R., Bundschuh, H.D.: Enzymhistologische Befunde an der Skelettmuskulatur des Menschen. I. Methoden und Ergebnisse bei Normalpersonen. Klin. Wschr. 48 (1970) 1096-1101

123) Thomsen, J.: Tonische Krämpfe in willkürlich beweglichen Muskeln infolge von ererbter psychischer Disposition (Ataxie muscularis). Arch. Psychiat. 6 (1876) 702

124) Torda, C., Wolff, H.G.: Effect of pituitary hormones, cortisone and adrenalectomie on some aspects of neuromuscular function acetylcholine syntheses. Amer. J. Physiol. 16 (1950) 534

125) Viets, H.R., Schwab, R.S.: Prostigmine in the diagnosis of myasthenia gravis. New Engl. J. Med. 213 (1935) 1280-1283

126) Vogt, A.: Die Katarakt bei myotonischer Dystrophie. Schweizer med. Wschr. 2 (1921) 669

127) Walker, M.B.: Treatment of myasthenia gravis with physiostigmine. Lancet 1934/I, 1200

128) Walton, J.N., Nattrass, F.J.: On the classification, natural history, and treatment of the myopathies. Brain 77 (1954 a) 12-21

129) Walton, J.N., Nattrass, F.J.: On the classification, natural history, and treatment of the myopathies. Brain 77 (1954 b) 169

130) Walton, J.N., Gardener-Medwin, D.: Muscular Dystrophy And Myotonic Disorders. In: Walton J.N. (ed): Disorders of Volontary Muscle. London, Churchill Livingstone. 1974

131) Warmolts. J.R., Engel. W.K.: Correlation of Motor Unit Behavior with Histochemical Myofibertype in Humans by Open-Biopsy Electromyography. In: New Developments in Electromyography and Clinical Neurophysiology. Bd. I hrsg. von J.E. Desmedt, Basel: Karger 1973, pp 35-40

132) Weigert, C.: Beiträge zu der Lehre von der Erb'schen Krankheit. 2. Pathol. anat. Beitrag zur Erb'schen Krankheit (Myasthenia gravis) Neurol. Zbl. 20 (1901) 597

133) Wiesendanger, M.D., Alessandi, A.: Myasthenia gravis mit fokaler Infiltration der Endplattenzone. Acta Neuropath. 2 (1963) 246-252

134) Wohlfarth, G.: Dystrophia myotonica and myotonia congenita: histopathologic studies with special references to changes in the muscle. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 10, (1951) 109-124

135) Woolf, A.L.: Morphology of the myasthenic neuromuscular junction. Ann. N.Y. Acad. Sci. 135 (1966) 35

136) Zacks, S.I., Bauer, W.C., Blumberg, J.M.: The fine structure of the myasthenic muscular junction. J. Neuropath. and experimental Neurology 21 (1962) 335-347

Herrn Privatdozent Dr.med. D. Pongratz
danke ich für das Thema dieser Arbeit,
insbesondere jedoch für die in jeder
Hinsicht großzügige Unterstützung bei
der Durchführung.

Lebenslauf

Am 2. Oktober 1949 wurde ich als Sohn des Ingenieurs Erwin Schultz und seiner Frau Gisela, geb. Heger, in Dresden geboren.
Im Jahre 1952 siedelten wir nach Mannheim über. Hier besuchte ich von 1956 bis 1960 die Johann-Peter-Hebel-Schule und anschließend bis September 1963 das Lessing-Gymnasium Mannheim. Im Oktober 1963 trat ich in das Dietrich-Bonhoeffer-Gymnasium in Wertheim/Main ein, wo ich am 4. Juni 1969 die Reifeprüfung ablegte.
Von Oktober 1969 bis Juni 1971 war ich in der Prinzregenten-Apotheke München als Apothekerpraktikant tätig. Am 30. Juni 1971 absolvierte ich das Pharmazeutische Vorexamen.
Anschließend leistete ich vom 1. Oktober 1971 bis zum 31. Dezember 1972 den allgemeinen Grundwehrdienst ab.
Im Sommersemester 1973 wurde ich an der Ludwig-Maximilians-Universität München zum Medizinstudium zugelassen und beendete dieses im Mai 1979 mit dem Staatsexamen.